

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-525365

(P2005-525365A)

(43) 公表日 平成17年8月25日(2005.8.25)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
C07D 285/10	C07D 285/10	CSP
A61K 31/496	A61K 31/496	4C036
A61K 45/00	A61K 45/00	4C063
A61P 1/04	A61P 1/04	4C084
A61P 1/08	A61P 1/08	4C086
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 80 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2003-572988 (P2003-572988)
 (86) (22) 出願日 平成15年2月28日 (2003. 2. 28)
 (85) 翻訳文提出日 平成16年11月1日 (2004. 11. 1)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2003/006107
 (87) 国際公開番号 W02003/074520
 (87) 国際公開日 平成15年9月12日 (2003. 9. 12)
 (31) 優先権主張番号 60/360, 172
 (32) 優先日 平成14年3月1日 (2002. 3. 1)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 60/411, 084
 (32) 優先日 平成14年9月17日 (2002. 9. 17)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 599108792
 ユーローセルティーク エス. エイ.
 ルクセンブルグ国 エルー2330 ルク
 センブルグ, プールヴァード ド ラ ペ
 トルツセ 122
 (74) 代理人 100092783
 弁理士 小林 浩
 (74) 代理人 100095360
 弁理士 片山 英二
 (74) 代理人 100093676
 弁理士 小林 純子
 (74) 代理人 100120134
 弁理士 大森 規雄

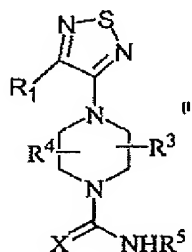
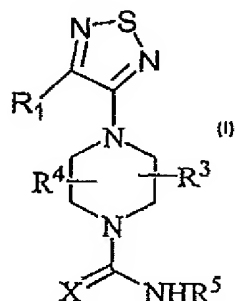
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 疼痛の治療または防止に有用なチアジアゾリルピペラジン誘導体

(57) 【要約】

式 (I)

【化23】



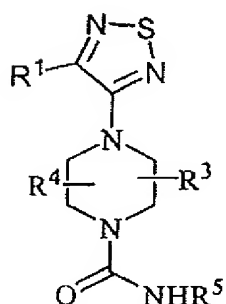
(式中、XはOまたはSであり、R¹、R³、R⁴、およびR⁵は本明細書で開示される)の化合物またはその薬学的に許容される塩(「チアジアゾリルピペラジン化合物」)、チアジアゾリルピペラジン化合物を含む医薬組成物、およびチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量をその必要がある患者に投与することを含む、患者の

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式：

【化 1】



10

(I)

(式中、 R^1 はメチルまたはハロであり； R^3 は：

(a) 非置換であるか、または $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、
 または $-NR^6OH$ の 1 以上によって置換された、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、または $-(CH_2)_nOR^6$ ；または

20

(b) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ ；

であり；

 R^4 は $-H$ であり； R^5 は：

(a) $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、または $-(C_2-C_6)$ アルキニル；または

(b) 非置換であるか、または 1 以上の R^7 基によって置換された、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-ナフチル$ 、 $-(C_{1-4})$ アリール、 $-(C_3-C_7)$ 複素環、 $-(C_1-C_6)$ アルキルフェニル、 $-(C_{1-6})$ アルキルナフチル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_{1-6})$ アルキル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルフェニル、 $-(C_{2-6})$ アルケニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_{2-6})$ アルケニル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_5-C_8) シクロアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_{1-4}) アリール、または $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_7) 複素環；

30

であり；

各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(C_3-C_5)$ 複素環、 $C(H)_3$ 、または $-CH(H)_2$ であり；

40

各 R^7 は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH(H)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(H)_3$ 、 $-H$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ であり；および

50

n は 0 ~ 2 の範囲の整数である)
の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 2】

R³ および R⁴ が H であり；そして R⁵ が非置換であるかまたは - (C₁ - C₆) アルキルによって置換されたフェニルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

R¹ がハロゲンである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 4】

R¹ がクロロである、請求項 3 に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹ がメチルである、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 6】

フェニル基が 4 位置で置換される、請求項 2 に記載の化合物。

【請求項 7】

- (C₁ - C₆) アルキル基が t-ブチル基である、請求項 6 に記載の化合物。

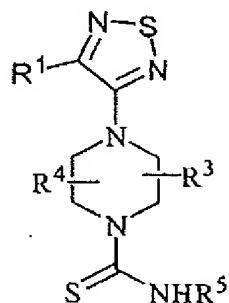
【請求項 8】

R¹ がメチルである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 9】

式：

【化 2】



(II)

(式中、R¹ はメチルまたはハロであり；

R³ は：

(a) R³ および R⁴ がそれぞれ独立して非置換であるか、または -CN、-OH、-ハロ、-NO₂、-CH=NR⁶、または -NR⁶OH の 1 以上によって置換された、- (C₁ - C₆) アルキル、- (C₂ - C₆) アルケニル、- (C₂ - C₆) アルキニル、または - (CH₂)_nOR⁶；または

(b) -H、-ハロ、-NO₂、-CN、または -NH₂；

であり；

R⁴ は -H であり；

R⁵ は：

(a) - (C₁ - C₆) アルキル、- (C₂ - C₆) アルケニル、または - (C₂ - C₆) アルキニル；または

(b) 非置換であるか、または 1 以上の R⁷ 基によって置換された、- (C₃ - C₈) シクロアルキル、- (C₅ - C₈) シクロアルケニル、-フェニル、-ナフチル、- (C₁₄) アリール、- (C₃ - C₇) 複素環、- (C₁ - C₆) アルキルフェニル、- (C₁ - C₆) アルキルナフチル、- (C₁ - C₆) アルキル (C₁₄) アリール、- (C₁ - C₆) アルキル (C₃ - C₇) 複素環、- (C₂ - C₆) アルケニルフェニル、- (C₂ - C₆) アルケニルナフチル、- (C₂ - C₆) アルケニル (C₁₄) アリール、-

10

20

30

40

50

$C_2 - C_6$) アルケニル ($C_3 - C_7$) 複素環、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル ($C_3 - C_8$) シクロアルキル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル ($C_5 - C_8$) シクロアルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニルフェニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニルナフチル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル (C_{14}) アリール、または $-(C_2 - C_6)$ アルキニル ($C_3 - C_7$) 複素環；

であり；

各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(C_3 - C_5)$ 複素環、 $C(ハロ)_3$ 、または $-CH(ハロ)_2$ であり；

各 R^7 は独立して、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル、 $-(C_2 - C_6)$ アルケニル、 $-(C_2 - C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n (C_3 - C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n (C_5 - C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n フェニル$ 、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH(ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_n C(ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり；および

n は 0 ～ 2 の範囲の整数である)

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

R^3 および R^4 が H であり；そして R^5 が非置換であるかまたは $-(C_1 - C_6)$ アルキルによって置換されたフェニルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 11】

R^1 がハロゲンである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 12】

R^1 がクロロである、請求項 11 に記載の化合物。

【請求項 13】

R^1 がメチルである、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 14】

フェニル基が 4 位置で置換される、請求項 10 に記載の化合物。

【請求項 15】

$-(C_1 - C_6)$ アルキル基が t -ブチル基である、請求項 14 に記載の化合物。

【請求項 16】

R^1 がメチルである、請求項 9 に記載の化合物。

【請求項 17】

請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 18】

オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 19】

非オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 20】

制吐剤をさらに含む、請求項 17 に記載の組成物。

【請求項 21】

請求項 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む医薬組成物。

【請求項 22】

オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 23】

非オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 21 に記載の組成物。

【請求項 24】

制吐剤をさらに含む、請求項 21 に記載の組成物。

10

20

30

40

50

【請求項 25】

患者の疼痛を処置する方法であって、請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある患者に投与することを含む方法。

【請求項 26】

オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 27】

非オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 28】

制吐剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 25 に記載の方法。

【請求項 29】

患者の疼痛を処置する方法であって、請求項 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある患者に投与することを含む方法。

【請求項 30】

オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 31】

非オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 32】

制吐剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 29 に記載の方法。

【請求項 33】

V R 1 を発現できる細胞を請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の V R 1 受容体機能を阻害する方法。

【請求項 34】

V R 1 を発現できる細胞を請求項 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の V R 1 受容体機能を阻害する方法。

【請求項 35】

動物のうつ病を処置する方法であって、請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。

【請求項 36】

抗うつ薬の有効量を投与することをさらに含む、請求項 35 に記載の方法。

【請求項 37】

動物のうつ病を処置する方法であって、請求項 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。

【請求項 38】

抗うつ薬の有効量を投与することをさらに含む、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 39】

m G 1 u R 1 を発現できる細胞を請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G 1 u R 1 受容体機能を阻害する方法。

【請求項 40】

m G 1 u R 1 を発現できる細胞を請求項 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G 1 u R 1 受容体機能を阻害する方法。

【請求項 41】

動物の不安を処置する方法であって、請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。

【請求項 42】

抗不安剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 41 に記載の方法。

【請求項 43】

動物の不安を処置する方法であって、請求項 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。

10

20

30

40

50

【請求項 44】

抗不安剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 37 に記載の方法。

【請求項 45】

m G l u R 5 を発現できる細胞を請求項 1 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G l u R 5 受容体機能を阻害する方法。

【請求項 46】

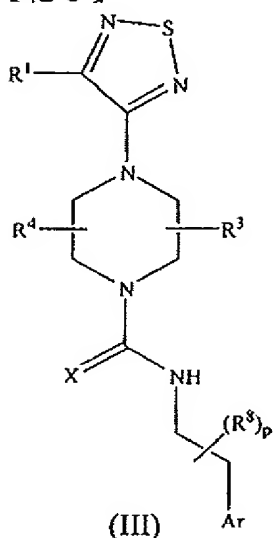
m G l u R 5 を発現できる細胞を請求項 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G l u R 5 受容体機能を阻害する方法。

10

【請求項 47】

式：

【化 3】



20

(X は O または S であり；

R¹ は -CH₃ または -H であり；

R³ は：

(a) 非置換であるか、または -CN、-OH、-H、-NO₂、-CH=NR⁶、または -NR⁶OH の 1 以上によって置換された、-(C₁-C₆) アルキル、-(C₂-C₆) アルケニル、-(C₂-C₆) アルキニル、または -(CH₂)ₙOR⁶；または

(b) -H、-H、-NO₂、-CN、または -NH₂；

であり；

R⁴ は -H であり；

各 R⁸ は独立して、-(C₁-C₆) アルキル、-(C₂-C₆) アルケニル、-(C₂-C₆) アルキニル、-(CH₂)ₙ(C₃-C₈) シクロアルキル、-(CH₂)ₙ(C₅-C₈) シクロアルケニル、-(CH₂)ₙフェニル、-(CH₂)ₙSR⁶、-(CH₂)ₙCH(H)₂、-(CH₂)ₙC(H)₃、-H、-(CH₂)ₙOR⁶ であり；

40

各 R⁶ は独立して、-(C₁-C₆) アルキル、-(C₂-C₆) アルケニル、-(C₂-C₆) アルキニル、-フェニル、-ナフチル、または -(C₁₄) アリールであり；

Ar は、非置換であるか、または 1 以上の R⁷ 基によって置換された、-フェニル、-ナフチル、-(C₁₄) アリール、-(C₃-C₈) シクロアルキルまたは -(C₅-C₈) シクロアルケニルであり；

各 R⁷ は独立して、-(C₁-C₆) アルキル、-(C₂-C₆) アルケニル、-(C₂-C₆) アルキニル、-(CH₂)ₙ(C₃-C₈) シクロアルキル、-(CH₂)ₙ

50

($C_5 - C_8$) シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CH_2)_n SR^6$ 、 $-(CH_2)_n CH(ハロ)_2$ 、 $-(CH_2)_n C(ハロ)_3$ 、 $-ハロ$ 、 $-(CH_2)_n OR^6$ であり；

n は 0 ～ 2 の範囲の整数であり；および

p は 0 ～ 2 の範囲の整数である）

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項 48】

X が O である、請求項 47 に記載の化合物。

【請求項 49】

R^1 がメチルである、請求項 48 に記載の化合物。

10

【請求項 50】

Ar がフェニルである、請求項 49 に記載の化合物。

【請求項 51】

フェニルが 4 位置で $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換される、請求項 50 に記載の化合物。

【請求項 52】

$-(C_1 - C_6)$ アルキル基が t-ブチル基である、請求項 51 に記載の化合物。

【請求項 53】

R^1 が -ハロである、請求項 48 に記載の化合物。

【請求項 54】

20

Ar がフェニルである、請求項 53 に記載の化合物。

【請求項 55】

フェニルが 4 位置で $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換される、請求項 54 に記載の化合物。

【請求項 56】

$-(C_1 - C_6)$ アルキル基が t-ブチル基である、請求項 55 に記載の化合物。

【請求項 57】

R^1 がクロロである、請求項 56 に記載の化合物。

【請求項 58】

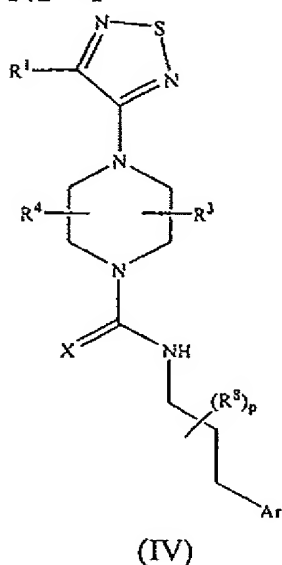
X が S である、請求項 47 に記載の化合物。

30

【請求項 59】

式：

【化 4】



40

(式中、

50

XはOまたはSであり；

R¹は-CH₃または-ハロであり；

R³は：

(a) 非置換であるか、または-CN、-OH、-ハロ、-NO₂、-CH=NR⁶、または-NR⁶OHの1以上によって置換された、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、または-(CH₂)_nOR⁶；または

(b) -H、-ハロ、-NO₂、-CN、または-NH₂；

であり；

R⁴は-Hであり；

各R⁸は独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(CH₂)_n(C₃-C₈)シクロアルキル、-(CH₂)_n(C₅-C₈)シクロアルケニル、-(CH₂)_nフェニル、-(CH₂)_nSR⁶、-(CH₂)_nCH(ハロ)₂、-(CH₂)_nC(ハロ)₃、-ハロ、-(CH₂)_nOR⁶であり；

各R⁶は独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-フェニル、-ナフチル、または-(C₁₋₄)アリールであり；

Arは、非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された、-フェニル、-ナフチル、-(C₁₋₄)アリール、-(C₃-C₈)シクロアルキルまたは-(C₅-C₈)シクロアルケニルであり；

各R⁷は独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(CH₂)_n(C₃-C₈)シクロアルキル、-(CH₂)_n(C₅-C₈)シクロアルケニル、-(CH₂)_nフェニル、-(CH₂)_nSR⁶、-(CH₂)_nCH(ハロ)₂、-(CH₂)_nC(ハロ)₃、-ハロ、-(CH₂)_nOR⁶であり；

nは0~2の範囲の整数であり；および

pは0~2の範囲の整数である）

の化合物またはその薬学的に許容される塩。

【請求項60】

XがOである、請求項59に記載の化合物。

【請求項61】

R¹がメチルである、請求項60に記載の化合物。

【請求項62】

Arがフェニルである、請求項61に記載の化合物。

【請求項63】

フェニルが4位置で-(C₁-C₆)アルキル基によって置換される、請求項62に記載の化合物。

【請求項64】

-(C₁-C₆)アルキル基がt-ブチル基である、請求項63に記載の化合物。

【請求項65】

R¹が-ハロである、請求項60に記載の化合物。

【請求項66】

Arがフェニルである、請求項65に記載の化合物。

【請求項67】

フェニルが4位置で-(C₁-C₆)アルキル基によって置換される、請求項66に記載の化合物。

【請求項68】

-(C₁-C₆)アルキル基がt-ブチル基である、請求項66に記載の化合物。

【請求項69】

R¹がクロロである、請求項68に記載の化合物。

10

20

30

40

50

- 【請求項 7 0】
X が S である、請求項 5 9 に記載の化合物。
- 【請求項 7 1】
請求項 4 7 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。
- 【請求項 7 2】
オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 7 1 に記載の組成物。
- 【請求項 7 3】
非オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 7 1 に記載の組成物。
- 【請求項 7 4】
制吐剤をさらに含む、請求項 7 1 に記載の組成物。 10
- 【請求項 7 5】
請求項 5 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む、医薬組成物。
- 【請求項 7 6】
オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 7 5 に記載の組成物。
- 【請求項 7 7】
非オピオイド鎮痛剤をさらに含む、請求項 7 5 に記載の組成物。
- 【請求項 7 8】
制吐剤をさらに含む、請求項 7 5 に記載の組成物。 20
- 【請求項 7 9】
動物の疼痛を処置する方法であって、請求項 4 7 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。
- 【請求項 8 0】
オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 7 9 に記載の方法。
- 【請求項 8 1】
非オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 7 9 に記載の方法。
- 【請求項 8 2】
制吐剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 7 9 に記載の方法。
- 【請求項 8 3】
動物の疼痛を処置する方法であって、請求項 5 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。 30
- 【請求項 8 4】
オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 8 3 に記載の方法。
- 【請求項 8 5】
非オピオイド鎮痛剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 8 3 に記載の方法。
- 【請求項 8 6】
制吐剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 8 3 に記載の方法。
- 【請求項 8 7】
V R 1 を発現できる細胞を請求項 4 7 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の V R 1 受容体機能を阻害する方法。 40
- 【請求項 8 8】
V R 1 を発現できる細胞を請求項 5 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の V R 1 受容体機能を阻害する方法。
- 【請求項 8 9】
動物のうつ病を処置する方法であって、請求項 4 7 に記載の該化合物または化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。
- 【請求項 9 0】
抗うつ薬の有効量を投与することをさらに含む、請求項 8 9 に記載の方法。
- 【請求項 9 1】
抗うつ薬の有効量を投与することをさらに含む、請求項 8 9 に記載の方法。 50

動物のうつ病を処置する方法であって、請求項 5 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。

【請求項 9 2】

抗うつ薬の有効量を投与することをさらに含む、請求項 9 1 に記載の方法。

【請求項 9 3】

m G l u R 1 を発現できる細胞を請求項 4 7 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G l u R 1 受容体機能を阻害する方法。

【請求項 9 4】

m G l u R 1 を発現できる細胞を請求項 5 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G l u R 1 受容体機能を阻害する方法。

10

【請求項 9 5】

動物の不安を処置する方法であって、請求項 4 7 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。

【請求項 9 6】

抗不安剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 9 5 に記載の方法。

【請求項 9 7】

動物の不安を処置する方法であって、請求項 5 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量をその必要のある動物に投与することを含む方法。

20

【請求項 9 8】

抗不安剤の有効量を投与することをさらに含む、請求項 9 7 に記載の方法。

【請求項 9 9】

m G l u R 5 を発現できる細胞を請求項 4 7 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G l u R 5 受容体機能を阻害する方法。

【請求項 1 0 0】

m G l u R 5 を発現できる細胞を請求項 5 9 に記載の化合物または該化合物の薬学的に許容される塩の有効量に接触させることを含む、細胞中の m G l u R 5 受容体機能を阻害する方法。

30

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本出願は、その全体が参照して本明細書に組み込まれる、2 0 0 2 年 3 月 1 日に出願された米国仮出願第 6 0 / 3 6 0 , 1 7 2 号、および 2 0 0 2 年 9 月 1 7 日に出願された米国仮出願第 6 0 / 4 1 1 , 0 8 4 号の利益を請求する。

【0 0 0 2】

(1 . 発明の分野)

本発明は、チアジアゾリルピペラジン化合物；チアジアゾリルピペラジン化合物を含む組成物；およびチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量をその必要のある動物に投与することを含む、疼痛、尿失禁 (U I) 、潰瘍、炎症性腸疾患 (I B D) 、過敏性腸症候群 (I B S) 、嗜癆障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、搔痒状態、精神病、認識障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、筋萎縮性側索硬化症 (A L S) 、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジーまたはうつ病を防止または処置するための方法に関する。

40

【背景技術】

【0 0 0 3】

(2 . 発明の背景)

疼痛は、患者が医療上の助言および処置を求める最も一般的な症候である。疼痛は急性

50

または慢性であり得る。急性疼痛は通例、自己限定性であるが、慢性疼痛は3ヶ月以上持続し、患者の性格、ライフスタイル、機能的な能力および生活の質全体に著しい変化を引き起こす可能性がある (K. M. Foley, Pain, in Cecil Textbook of Medicine 100-107 (J. C. Bennett and F. Plum eds., 20th ed. 1996))。

【0004】

疼痛は伝統的に、非オピオイド鎮痛剤、たとえばアセチルサリチル酸、コリンマグネシウムトリサリチレート、アセトアミノフェン、イブプロフェン、フェノプロフェン、ジフルシナル、およびナプロキセン；またはモルヒネ、ヒドロモルフォン、メタドン、レボルファノール、フェンタニル、オキシコドン、およびオキシモルフォンなどを含む、オピオイド鎮痛剤を投与することによって管理されてきた。同上。

10

【0005】

UIは、一般に膀胱排尿筋の不安定性によって引き起こされる、制御不能な排尿である。UIは、あらゆる年齢および身体健康レベルの人々に、一般に医療施設および共同体の両方にて影響を及ぼす。現在、UIは家庭で生活する高齢者の15～30%、急病治療施設の高齢者の3分の1、そして長期介護施設に住む高齢者の少なくとも半分を苦しめている (R. M. Resnick, Lancet 346:94 (1995))。UIを有する人は、尿路感染、褥瘡、会陰発疹および尿路由来敗血症も持つ素因がある。心理社会的には、UIは気恥ずかしさ、社会的非難、うつ病および施設収容の危険に関連する (Herzora, Annu. Rev. Gerontol. Geriatr. 9:74 (1989))。経済的には、UIのコストは大きい；米国だけでも、UIに関連する医療コストは毎年、150億ドルを超える。

20

【0006】

生理的膀胱収縮は大部分は、膀胱平滑筋の節後ムスカリン性受容体部位のアセチルコリン誘発性刺激から生じる。UIの処置は、膀胱排尿筋活動亢進を制御するのに役立つ、膀胱弛緩特性を持つ薬剤の投与を含む。たとえば、抗コリン作用薬、たとえばプロパンテリンプロミドおよびグリコピロレート、および平滑筋弛緩薬の併用、たとえばラセミオキシブチニンおよびジシクロミンまたは抗コリン作用薬との併用は、UIを処置するために使用されてきた (たとえばA. J. Wein, Urol. Clin. N. Am. 22:557-577 (1995); Levinら, J. Urol. 128:396-398 (1982); Cookeら, S. Afr. Med. J. 63:3 (1983); R. K. Mirakhurら, Anaesthesia 38:1195-1204 (1983)参照)。しかしながらこれらの薬剤は、無抑制膀胱収縮を持つ患者すべてに有効なわけではない。抗コリン作用薬の投与は、この種の処置の主力となる。

30

【0007】

しかしながらUIの既存の市販薬処置のいずれも、UI患者の全クラスで完全な成功を達成していないし、著しく有害な副作用なく行れた治療もなかった。たとえば従来の抗UI薬の抗コリン作用活性に関連する眠気、ドライマウス、便秘、かすみ目、頭痛、頻脈、および心不整脈が頻繁に発生し、患者の適応性に悪影響を及ぼす可能性がある。なお多くの患者における望ましくない抗コリン作用性効果の優勢にもかかわらず、抗コリン作用薬は、UIを持つ患者に現在処方されている。The Merck Manual of Medical Information 631-634 (R. Berkow ed., 1997)。

【0008】

潰瘍は、消化管の内層が胃酸または消化液によって腐食されたところに発生するただれである。ただれは通例、主に胃および十二指腸に発生する明確な円形または卵形の病変である。10人当たり約1人が潰瘍を発症する。潰瘍は、「攻撃因子」、たとえば胃酸、ペプシン、およびヘリコバクターピロリ感染など、および局所粘膜保護因子、たとえばバイカーボネート、粘液、およびプロスタグランジンの分泌などとしても知られた、酸分泌因子間のアンバランスの結果として発症する。

40

【0009】

潰瘍の処置は通例、攻撃因子を削減または抑制することを包含する。たとえば制酸剤、たとえばアルミニウムヒドロキシド、マグネシウムヒドロキシド、ナトリウムバイカーボネート、およびカルシウムバイカーボネートなどを使用して胃酸を中和することができる

50

。しかしながら制酸剤は、悪心、頭痛、および虚弱につながるアルカローシスを引き起こす可能性がある。制酸剤は、他の薬剤の血流中への吸収も阻害し、下痢を引き起こすこともある。

【0010】

H₂アンタゴニスト、たとえばシメチジン、ランチジン、ファモチジン、およびニザチジンも潰瘍を治療するために使用される。H₂アンタゴニストは、胃および十二指腸中のヒスタミンおよび他のH₂アゴニストによって発現される胃酸および消化酵素分泌を低下させることによって、潰瘍治療を促進する。しかしながらH₂アンタゴニストは、男性の胸部肥大およびインポテンツ、精神的変化（特に高齢者において）、頭痛、めまい、悪心、筋肉痛、下痢、発疹、および発熱を引き起こすことがある。

10

【0011】

H⁺、K⁺-ATPase阻害剤、たとえばオメプラゾールおよびランソプラゾールも、潰瘍の処置に使用される。H⁺、K⁺-ATPase阻害剤は、酸を分泌するために胃によって使用される酵素の生成を阻害する。H⁺、K⁺-ATPase阻害剤に関連する副作用は、悪心、下痢、腹部痙攣、頭痛、めまい、眠気、皮膚発疹、アミノトランスフェラーゼの血漿活性の一時的上昇を含む。

【0012】

Sucralfateも潰瘍を処置するために使用される。Sucralfateは、上皮細胞に付着し、治癒を促進するために潰瘍の基部に保護コーティングを形成すると考えられている。しかしながらSucralfateは便秘、ドライマウスを引き起こし、他の薬剤の吸収を阻害することがある。

20

【0013】

H.ピロリが潰瘍の根本の原因である場合は、抗生剤が使用される。抗生剤療法はしばしば、ビスマス化合物、たとえばビスマスサブサリチレートおよびコロイド状ビスマスシトレートの投与と組合わされる。ビスマス化合物は、粘液およびHCO₃⁻の分泌を向上させ、ペプシン活性を阻害し、そしてH.ピロリに対する抗菌剤として作用すると考えられている。しかしながらビスマス化合物の摂取は、Bi³⁺の血漿濃度上昇につながり、他の薬剤の吸収を阻害することがある。

【0014】

プロスタグランジン類似物質、たとえばミソプロスタールは酸の分泌を阻害し、粘液およびバイカーボネートの分泌を刺激して、潰瘍、特に非ステロイド性抗炎症薬を必要とする患者の潰瘍を処置するためにも使用される。しかしながらプロスタグランジン類似物質の有効経口用量は、下痢および腹部痙攣を引き起こすことがある。加えて、一部のプロスタグランジン類似物質は人工妊娠中絶薬である。

30

【0015】

無機コルチコイドであるカルベノキソロンも、潰瘍を処置するために使用される。カルベノキソロンは、粘液の組成および量を変化させ、それによって粘膜バリアを向上させる。しかしながらカルベノキソロンは、Na⁺および液体保持、高血圧、低カリウム血症、および耐糖能異常を引き起こすことがある。

【0016】

ムスカリン性コリンアンタゴニスト、たとえばピレンザピンおよびテレンザピンも、酸分泌を低下させ、潰瘍を処置するために使用できる。ムスカリン性コリンアンタゴニストの副作用は、ドライマウス、かすみ目、および便秘を含む。The Merck Manual of Medical Information 496-500(R. Berkow ed., 1997)およびGoodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 901-915(J. Hardman and L. Limbird eds., 9th ed. 1996)。

40

【0017】

IBDは、腸が炎症を起こす慢性障害であり、しばしば再発性腹部痙攣および下痢を引き起こす。IBDの2つの種類は、クローン病および潰瘍性大腸炎である。

【0018】

50

クローン病は、局所性腸炎、肉芽腫性回腸炎、および回結腸炎を含むことがあり、腸壁の慢性炎症である。クローン病は、両性で等しく発生し、東欧系のユダヤ人の間でより一般的である。クローン病の大半の症例は、30歳前に発症し、大多数は14～24歳で発症する。この病気は通例、腸壁の全厚に影響を及ぼす。一般にこの病気は、小腸最下部（回腸）および大腸に影響を及ぼすが、消化管のどの部分にも発生する可能性がある。

【0019】

クローン病の初期症状は、慢性下痢、けいれん性腹痛、発熱、食欲喪失、および体重減少である。クローン病に関連する合併症は、腸閉塞の発現、異常接続路（痔瘻）、および膿瘍を含む。大腸癌の危険は、クローン病を持つ人々では上昇する。クローン病はしばしば他の障害たとえば、胆石、栄養素の不十分な吸収、アミロイドーシス、関節炎、上強膜炎、アフタ性口内炎、結節性紅斑、壊疽性膿皮症、強直性脊椎炎、仙腸骨炎、ブドウ膜炎、および原発性硬化性胆管炎に関連付けられる。クローン病には既知の治療法はない。

10

【0020】

クローン病に関連する副作用である激しい腹痛および下痢は、抗コリン作用薬、ジフェノキシレート、ロペラミド、脱臭アヘンチンキ、またはコデインによって緩和することができる。一般に、薬剤は食事前に経口で摂取される。

【0021】

幅広い範囲の抗生剤はしばしば、クローン病の症状を処置するために投与される。抗生剤メトロニダゾールは、疾患が大腸に影響を及ぼすか、または肛門周囲に膿瘍および痔瘻を引き起こす場合に、しばしば投与される。しかしながらメトロニダゾールの長期使用は、神経を損なうことがあり、腕および脚にしびれを生じることがある。スルファサラジンおよび化学的に関連する薬剤は、特に大腸において中程度の炎症を抑制することができる。しかしながらこれらの薬剤は、突然の激しい突発にはあまり有効ではない。コルチコステロイド、たとえばプレドニゾン、は熱および下痢を減少させ、腹痛および圧痛を軽減する。しかしながら長期のコルチコステロイド療法は常に、深刻な副作用たとえば、高血糖レベル、感染の危険の上昇、骨粗鬆症、水分保持、および皮膚の虚弱などを生じる。薬剤たとえばアザチオプリンおよびmercaptopurineは、免疫系に障害を生じさせることがあり、他の薬剤に反応しない患者ではクローン病にしばしば有効である。しかしながらこれらの薬剤は通例、恩恵を生む前に3～6ヶ月を必要とし、深刻な副作用たとえばアレルギー、肺炎、および低白血球数を引き起こすことがある。

20

30

【0022】

クローン病が腸を閉塞させる場合、または膿瘍または痔瘻が治癒しない場合、腸の罹患区間を除去するために手術が必要なことがある。しかしながら手術は、疾患を治療せず、腸が再融合した箇所で炎症が再発する傾向がある。症例のほぼ半分で、二回目の手術が必要である。The Merck Manual of Medical Information 528-530(R.Berkow ed.,1997)。

【0023】

潰瘍性大腸炎は、大腸が炎症および潰瘍を起こす慢性疾患であり、出血性下痢、腹部疼痛、および発熱の症状発現につながる。潰瘍性大腸炎は通例、15～30歳で発症する；しかしながら小群の人々は、50～70歳で最初の発病を経験する。クローン病とは異なり、潰瘍性大腸炎は小腸に影響を及ぼすことはなく、腸の全厚に影響を及ぼさない。疾患は通例、直腸およびS状結腸で発症し、最終的に大腸の一部または全体に広がる。潰瘍性大腸炎の原因は未知である。

40

【0024】

潰瘍性大腸炎の処置は、炎症を制御すること、症状を軽減すること、および失われた体液および栄養素を戻すことに向けられる。抗コリン作用薬ならびに低用量のジフェノキシレートまたはロペラミドは、中程度の下痢を処置するために投与される。さらに強度の下痢には、より高用量のジフェノキシレートまたはロペラミド、あるいは脱臭アヘンチンキまたはコデインが投与される。炎症を低下させるために、スルファサラジン、オルサラジン、プレドニゾン、またはメサラミンを使用することができる。アザチオプリンおよびメルカプトプリンは、そうでなければ長期のコルチコステロイド処置を必要とする潰瘍性大

50

腸炎患者において、寛解を維持するために使用されてきた。潰瘍性大腸炎の深刻な症例では、患者は入院して、コルチコステロイドを静脈内に投与される。深刻な直腸出血のある人は、輸血および静脈内輸液を必要とすることがある。中毒性大腸炎が発症し、処置が失敗した場合、大腸を除去する手術が必要なことがある。癌が診断された場合、前癌病変が検知された場合、あるいは絶え間ない慢性病がそうでなければその人を病弱にするか、または高用量のコルチコステロイドに依存させる場合、非緊急手術を実施することができる。大腸および直腸の完全除去は、潰瘍性大腸炎を永久に治癒する。The Merck Manual of Medical Information 530-532 (R. Berkow ed., 1997) および Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics (J. Hardman and L. Limbird eds., 9th ed. 1996)。

10

【0025】

I B S は、胃腸管全体の運動性障害であり、腹痛、便秘、および／または下痢を引き起こす。I B S は女性に対して、男性の3倍の影響を及ぼす。I B S では、刺激たとえばストレス、食餌、薬剤、ホルモン、または刺激物などが胃腸管を異常に収縮させることがある。I B S の症状発現の間、胃腸管収縮がより強く、より頻繁となり、食物および糞便の小腸内での迅速な通過を引き起こし、しばしば下痢に至る。大腸の強い収縮および大腸における疼痛受容体の感受性上昇から、激しい腹痛が生じる。

【0026】

I B S には、主に2つの種類がある。第一の種類である痙攣性結腸型は、一般に摂食により引き起こされ、通例、定期的な便秘および下痢を疼痛とともに生じる。大便には粘液がしばしば現れる。疼痛は、通例下腹部に、連続する鈍い痛みまたは激しい腹痛の発作として現れることがある。痙攣性結腸型 I B S に罹患している人は、膨満感、ガス、悪心、頭痛、疲労、うつ、不安および集中力欠如も経験することがある。I B S の第二の種類は通例、無痛性下痢または便秘を生じる。下痢は突然、そして極めて切迫して発症することがある。下痢はしばしば食餌の直後に発生し、場合によっては覚醒直後に発生することがある。

20

【0027】

I B S の処置は通例、I B S 患者の食事の変更を包含する。I B S 患者は豆類、キャベツ、ソルビトール、およびフルクトースを避けることがしばしば推奨される。低脂肪、高繊維の食餌も、一部の I B S 患者の役に立つことがある。定期的な身体活動も、胃腸管の正常な機能を維持するのに役立つ。胃腸管の機能を遅くするプロパンテリンなどの薬剤は一般に、I B S の処置には有効でない。抗下痢薬、たとえばジフェノキシレートおよびロペラミドは、下痢に役立つ。The Merck Manual of Medical Information 525-526 (R. Berkow ed., 1997)。

30

【0028】

多くの薬剤は身体的および／または心理的耽溺を引き起こすことがある。これらの薬剤の最も周知の種類は、アヘン剤たとえばヘロイン、アヘン、およびモルヒネ；コカインおよびアンフェタミンを含む交感神経模倣薬；アルコール、ベンゾジアゼピンおよびバルビツレートを含む催眠鎮静薬；ならびにオピオイドおよび交感神経模倣薬と同様の効果を持つニコチンを含む。薬物嗜癖は、薬剤を摂取することへの渴望または衝動ならびにその摂取を制限できないことによって特徴付けられる。加えて薬物依存性は、薬剤耐性、すなわち反復投与後の薬剤効果の喪失、および退薬、すなわち薬剤が消費されない場合の身体的および行動的症状の出現に関連付けられる。薬剤の反復投与が各用量に対する反応上昇につながる場合に、感作が起こる。耐性、感作、および退薬は、薬剤の連続使用から生じる中枢神経系の変化を証明する現象である。この変化は、深刻な社会的、法的、身体的および／または職業的結果にもかかわらず、常習者に薬剤消費を継続することを促すことがある。(たとえば R i s e らの米国特許第 6, 109, 269 を参照)。

40

【0029】

ある薬学的薬剤が耽溺を処置するために投与されてきた。M a y e r らの米国特許第 5, 556, 838 号は、耐性または退薬症状の出現を防止するための、中毒性物質と同時に

50

投与された非毒性 NMDA 阻害剤の使用について述べている。Rose らの米国特許第 5, 574, 052 号は、物質の薬理的効果を部分的に阻害するための、アンタゴニストとの中毒性物質の同時投与について述べている。Mendelson らの米国特許第 5, 075, 341 号は、コカインおよびアヘン剤耽溺を処置するための、混合されたアヘン剤アゴニスト/アンタゴニストの使用について述べている。Downs への米国特許第 5, 232, 934 号は、耽溺を処置するための 3 フェノキシピリジンの投与について述べている。Imperato らの米国特許第 5, 039, 680 号および第 5, 198, 459 号は、化学物質耽溺を処置するために、セロトニンアンタゴニストを使用することについて述べている。Nestler らの米国特許第 5, 556, 837 号は、常習者の挙動変化に相関する神経の適応変化を阻害または反転させる、BDNF または NT-4 成長因子を注入することについて述べている。Sagan の米国特許第 5, 762, 925 号は、オピオイド不耐性の発生を阻止するために、カプセル化副腎髄質細胞を動物中枢神経系にインプラントすることについて述べている。Beer らの米国特許第 6, 204, 284 号は、薬剤耽溺から生じる退薬症候群の防止または緩和での使用のための、および化学薬品依存症の処置のための、ラセミ(±)-1-(3, 4-ジクロロフェニル)-3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサンについて述べている。

10

【0030】

パーキンソン病は、動作緩慢（緩慢および動作の欠如）、筋肉硬直、静止振戦（通例、随意運動中に和らぐ）を含む臨床的症候群、ならびに歩行運動の混乱および転倒につながる体位バランスの障害である。パーキンソン病の特徴は、黒質緻密部の色素性ドーパミン作動性ニューロンの喪失およびレヴィ小体として既知の細胞内封入体の出現である（Goodman and Gillman's The Pharmaceutical Basis of Therapeutics 506(9th ed.1996)）。パーキンソン病は処置なしでは、患者が自立できない硬直した無動状態まで進行する。死は頻繁に、吸引性肺炎および肺塞栓を含む不動の合併症に由来する。パーキンソン病の処置に一般に使用される薬剤は、カルビドパ/レボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、セレギリン、アマンタジン、およびトリヘキシフェニジルヒドロクロライドを含む。しかしながら、パーキンソン病の処置に有用であり、改善された治療特性を持つ薬剤への必要性が残っている。

20

【0031】

不安は、不穏、緊張、頻脈、および呼吸困難をしばしば伴う、恐怖、憂慮、または差し迫った危険に対する恐れである。一般に不安に関連する他の症状は、特に気分変動性障害を伴う、うつ病（慢性「神経症性」うつ病）；パニック障害；広場恐怖症および他の特定の恐怖症；摂食障害；および多くの人格障害を含む。不安はしばしば、明確に識別される処置可能な原疾病とは結び付けられていない。しかし原疾病が発見された場合、原疾患と同時に不安に対処することが望ましいことがある。

30

【0032】

現在、ベンゾジアゼピンは全般的な不安障害に最も一般的に使用されている抗不安薬である。しかしながらベンゾジアゼピンは、特に高齢者において認知および高度運動機能の障害を生じる危険を有し、このことは混乱、精神錯乱、および骨折を伴う転倒を引き起こすことがある。不安の処置には、鎮静剤も一般に処方される。アザピロンたとえばブスピロンも、中程度の不安の処置に使用される。しかしながらアザピロンは、パニック発作を伴う重篤な不安を処置するにはあまり有用ではない。

40

【0033】

てんかんは、再発性発作を有する傾向によって特徴付けられる障害である。病因は一般に、皮質の一部における病変たとえば腫瘍；発生奇形；あるいは外傷または卒中による損傷より成る。一部の場合では、病因は遺伝子によるものである。てんかん発作は、反復音、点滅光、ビデオゲーム、または体のある部分に触れることによって引き起こされることがある。てんかんは通例、抗発作薬によって処置される。てんかんの場合、抗発作薬は無効であり、脳の欠陥は脳の小区域に特定され、脳のその部分の手術による除去が発作を軽減するのに有用となる。複数の発作源を持つ、または脳のすべての部分に迅速に広がる発

50

作を持つ患者では、脳の二側面に接続する神経線維の手術による除去が有用なことがある。

【0034】

発作およびてんかんを処置するための薬剤の例は、カルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリグニン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、γ-ビニル GABA、アセタゾラミド、およびフェルバメートを含む。しかしながら抗発作薬は、副作用たとえば眠気；活動亢進；幻覚；集中力の欠如；中枢および末梢神経系中毒たとえば眼振、失調症、複視、および眩暈；歯肉増殖症；胃腸障害たとえば悪心、嘔吐、上腹部痛、および食欲不振症；内分泌効果たとえば抗利尿ホルモンの抑制、高血糖、糖尿、骨軟化症；ならびに過敏症たとえば猩紅熱様発疹、麻疹状発疹、スティーブンス・ジョンソン症候群、全身性紅斑性狼瘡、および肝臓壊死；ならびに血液反応たとえば赤血球形成不全、顆粒球減少、血小板減少、再生不良性貧血、および巨赤芽球性貧血などを持つことがある。The Merck Manual of Medical Information 345-350(R. Berkow ed., 1997)。

10

【0035】

発作は脳における異常放電の結果である。放電は、脳の小さな区域を包含し、その人に到達して奇妙な味または臭気のみを通知をもたらすことがある、あるいは脳の大きな区域を包含して、痙攣、すなわち体全体の筋肉の運動およびひきつけを生じる発作につながる。痙攣は、意識変容の短い攻撃、意識喪失、筋肉制御、または膀胱制御も生じることがある。発作はしばしば、前兆、すなわち臭気、味覚、または視覚の異常な感覚または発作が始まろうとする強い感覚が先行する。発作は通例、約2～5分間継続する。発作が終了すると、人は頭痛、筋肉痛、異常な感覚、混乱および顕著な疲労（発作後状態）を有することがある。通常、人は発作中に起こったことを思い出すことができない。

20

【0036】

卒中または脳血管障害は、血流不足および脳への不十分な酸素に起因する脳組織の死（脳梗塞）である。卒中は虚血性または出血性のどちらかである。虚血性卒中において、アテローム性動脈硬化または血管を閉塞した血栓のために、脳への血液供給は遮断される。出血性卒中において、血管が破裂して通常の血流を防止し、脳のある区域に血液を漏出させ、その区域を破壊させる。大半の卒中は迅速に発現し、数分以内に脳損傷を引き起こす。しかしながら一部の症例においては、卒中は数時間または数日継続して悪化することがある。卒中の症状は、脳の影響を受けた部分によって変わる。症状は、腕または脚または体の片側の感覚喪失または異常感覚、腕または脚または体の片側の虚脱または麻痺、視覚または聴覚の部分喪失、複視、めまい、不明瞭な発音、適切な言葉を考え付くことまたはそれを言うことの困難、体の部分の認識不能、異常な運動、膀胱制御の喪失、不均衡、および転倒、および失神を含む。症状は永続することもあり、昏睡または昏迷に関連付けられることもある。卒中は、さらに脳組織を損傷する、脳の浮腫または膨張を引き起こすことがある。卒中に罹患した人では、集中的なリハビリテーションが、脳組織の障害によって生じた能力障害を克服するのに役立つことがある。リハビリテーションは、損傷部分によって以前に実施された作業を担うために、脳の他の部分を訓練する。

30

【0037】

卒中を処置するための薬剤の例は、抗凝血剤たとえばヘパリン、血栓を破壊する薬剤たとえばストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲン活性化因子、および膨張を低減する薬剤たとえばマニトールまたはコルチコステロイドを含む。The Merck Manual of Medical Information 352-355(R. Berkow ed., 1997)。

40

【0038】

掻痒は、掻爬を促進する不快な感覚である。掻痒は、乾燥皮膚、疥癬、皮膚炎、ヘルペス、アトピー性皮膚炎、外陰肛門掻痒症、汗疹、虫刺され、シラミ寄生症、接触性皮膚炎、薬剤反応、蕁麻疹、妊娠による蕁麻疹噴出、乾癬、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、離脱性皮膚炎、毛嚢炎、水疱性類天疱瘡、およびガラス繊維皮膚炎に起因する。従来、掻痒は、紫外線BまたはPUVAを用いた光療法によって、または治療剤たとえばナルトレキソン

50

、ナルメフェン、ダナゾール、三環系、および抗うつ薬によって処置される。

【0039】

代謝調節型グルタメート受容体5（「mGluR5」）の選択的アンタゴニストは、*in vivo*動物モデルにおいて鎮痛作用を及ぼすことが示されている（K. Walkerら., *Neuropharmacology* 40:1-9(2000)およびA. Dogrulら., *Neuroscience Letters*, 292(2):115-118(2000)）。

【0040】

mGluR5受容体の選択的アンタゴニストは、*in vivo*動物モデルにおいて抗不安および抗うつ作用を及ぼすことも示されている（E. Tatarczyńskaら., *Br. J. Pharmacol.* 132(7):1423-1430(2001)およびP. J. M. Willら., *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37(2001)）。

【0041】

mGluR5受容体の選択的アンタゴニストは、*in vivo*で抗パーキンソン活性を及ぼすことも示されている（K. J. Ossowskaら., *Neuropharmacology* 41(4):413-20(2001)およびP. J. M. Willら., *Trends in Pharmacological Sciences* 22(7):331-37(2001)）。

【0042】

mGluR5受容体の選択的アンタゴニストは、*in vivo*で抗依存性活性を及ぼすことも示されている（C. Chiamulellaら., *Nature Neuroscience* 4(9):873-74(2001)）。

【0043】

国際公開公報第02/08221号は、カプサイシン受容体の選択的調節剤（modulator）として有用であり、そして慢性および急性疼痛状態、かゆみ、および尿失禁の処置に有用である、ジアリールピペラジン化合物および関連化合物について述べている。

【0044】

しかしながら、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止するために有用な新薬のための当分野における明確な必要性がある。

【0045】

本出願の2節における参考文献の引用は、そのような参考文献が本出願に対する先行技術であることの容認として解釈すべきではない。

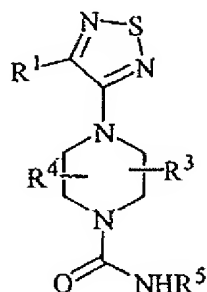
【発明の開示】

【0046】

（3. 発明の要約）

本発明は式（I）：

【化5】



(I)

の化合物およびその薬学的に許容される塩を含み、式中：

R^1 はメチルまたはハロであり；

R^3 は：

(a) 非置換であるか、または $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、または $-NR^6OH$ の 1 以上によって置換された、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、または $-(CH_2)_nOR^6$ ；または

(b) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ ；

であり；

R^4 は $-H$ であり；

R^5 は：

(a) $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、または $-(C_2-C_6)$ アルキニル；または

(b) 非置換であるか、または 1 以上の R^7 基によって置換された、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-ナフチル$ 、 $-(C_{1-4})$ アリール、 $-(C_3-C_7)$ 複素環、 $-(C_1-C_6)$ アルキルフェニル、 $-(C_{1-6})$ アルキルナフチル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_{1-6})$ アルキル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルフェニル、 $-(C_{2-6})$ アルケニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_{2-6})$ アルケニル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_5-C_8) シクロアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_{1-4}) アリール、または $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_7) 複素環；

であり；

各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(C_3-C_5)$ 複素環、 $C(H)_3$ 、または $-CH(H)_2$ であり；

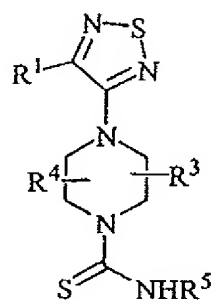
各 R^7 は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_{2-6})$ アルキニル、 $-(CH_2)_n$ (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(CH_2)_n$ (C_5-C_8) シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH(H)_2$ 、 $-(CH_2)_nCH_3$ 、 $-H$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ であり；および

n は 0～2 の範囲の整数である。

【0047】

本発明は、式 (II)：

【化 6】



(II)

の化合物およびその薬学的に許容される塩も含み、式中：

10

20

30

40

50

R^1 はメチルまたはハロであり；

R^3 は；

(a) 非置換であるか、または $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、または $-NR^6OH$ の 1 以上によって置換された、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、または $-(CH_2)_nOR^6$ ；または

(b) $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ ；

であり；

R^4 は $-H$ であり；

R^5 は；

(a) $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、または $-(C_2-C_6)$ アルキニル；または

(b) 非置換であるか、または 1 以上の R^7 基によって置換された、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-ナフチル$ 、 $-(C_{1-4})$ アリール、 $-(C_3-C_7)$ 複素環、 $-(C_1-C_6)$ アルキルフェニル、 $-(C_1-C_6)$ アルキルナフチル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_8)$ アルキニル (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_5-C_8) シクロアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_{1-4}) アリール、または $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_7) 複素環；

であり；

各 R^6 は独立して、 $-H$ 、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-(C_3-C_5)$ 複素環、 $C(H)_3$ 、または $-CH(H)_2$ であり；

各 R^7 は独立して、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、 $-(CH_2)_n(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(CH_2)_n(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-(CH_2)_n$ フェニル、 $-(CH_2)_nSR^6$ 、 $-(CH_2)_nCH(H)_2$ 、 $-(CH_2)_nC(H)_3$ 、 $-H$ 、 $-(CH_2)_nOR^6$ であり；および

n は 0～2 の範囲の整数である。

【0048】

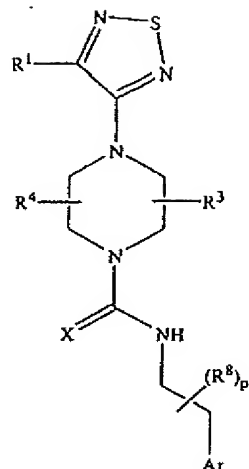
本発明は、式 (III)；

10

20

30

【化 7】



(III)

の化合物およびその薬学的に許容される塩も含み、式中：

XはOまたはSであり；

R¹ は—CH₃ または—ハロであり；

R³ は：

(a) 非置換であるか、または—CN、—OH、—ハロ、—NO₂、—CH=NR⁶、または—NR⁶OHの1以上によって置換された、—(C₁—C₆) アルキル、—(C₂—C₆) アルケニル、—(C₂—C₆) アルキニル、または—(CH₂)_nOR⁶；または

(b) —H、—ハロ、—NO₂、—CN、または—NH₂；

であり；

R⁴ は—Hであり；

各R⁸ は独立して、—(C₁—C₆) アルキル、—(C₂—C₆) アルケニル、—(C₂—C₆) アルキニル、—(CH₂)_n(C₃—C₈) シクロアルキル、—(CH₂)_n(C₅—C₈) シクロアルケニル、—(CH₂)_nフェニル、—(CH₂)_nSR⁶、—(CH₂)_nCH(ハロ)₂、—(CH₂)_nC(ハロ)₃、—ハロ、—(CH₂)_nOR⁶であり；

各R⁶ は独立して、—(C₁—C₆) アルキル、—(C₂—C₆) アルケニル、—(C₂—C₆) アルキニル、—フェニル、—ナフチル、または—(C₁₋₄) アリールであり；

Arは、非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された、—フェニル、—ナフチル、—(C₁₋₄) アリール、—(C₃—C₈) シクロアルキルまたは—(C₅—C₈) シクロアルケニルであり；

各R⁷ は独立して、—(C₁—C₆) アルキル、—(C₂—C₆) アルケニル、—(C₂—C₆) アルキニル、—(CH₂)_n(C₃—C₈) シクロアルキル、—(CH₂)_n(C₅—C₈) シクロアルケニル、—(CH₂)_nフェニル、—(CH₂)_nSR⁶、—(CH₂)_nCH(ハロ)₂、—(CH₂)_nC(ハロ)₃、—ハロ、—(CH₂)_nOR⁶であり；および

nは0～2の範囲の整数であり；および

pは0～2の範囲の整数である。

【0049】

本発明は、式(IV)：

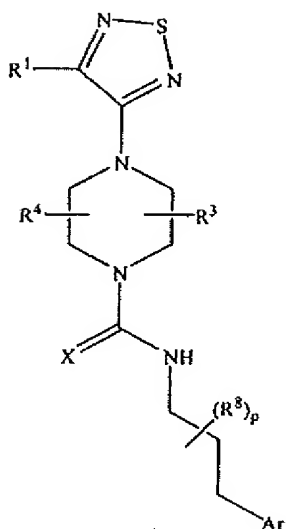
10

20

30

40

【化 8】



(IV)

の化合物およびその薬学的に許容される塩も含み、式中：

XはOまたはSであり；

R¹は-CH₃または-ハロであり；

R³は：

(a) 非置換であるか、または-CN、-OH、-ハロ、-NO₂、-CH=NR⁶、または-NR⁶OHの1以上によって置換された、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、または-(CH₂)ₙOR⁶；または

(b) -H、-ハロ、-NO₂、-CN、または-NH₂；

であり；

R⁴は-Hであり；

各R⁸は独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(CH₂)ₙ(C₃-C₈)シクロアルキル、-(CH₂)ₙ(C₅-C₈)シクロアルケニル、-(CH₂)ₙフェニル、-(CH₂)ₙSR⁶、-(CH₂)ₙCH(ハロ)₂、-(CH₂)ₙC(ハロ)₃、-ハロ、-(CH₂)ₙOR⁶であり；

各R⁶は独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-フェニル、-ナフチル、または-(C₁₄)アリールであり；

Arは、非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された、-フェニル、-ナフチル、-(C₁₄)アリール、-(C₃-C₈)シクロアルキルまたは-(C₅-C₈)シクロアルケニルであり；

各R⁷は独立して、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、-(CH₂)ₙ(C₃-C₈)シクロアルキル、-(CH₂)ₙ(C₅-C₈)シクロアルケニル、-(CH₂)ₙフェニル、-(CH₂)ₙSR⁶、-(CH₂)ₙCH(ハロ)₂、-(CH₂)ₙC(ハロ)₃、-ハロ、-(CH₂)ₙOR⁶であり；および

nは0～2の範囲の整数であり；および

pは0～2の範囲の整数である。

【0050】

式(I)～(IV)の化合物またはその薬学的に許容される塩(「チアジアゾリルピペラジン化合物」)は、動物における疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癮障害、パー

10

20

30

40

50

キンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止するために有用である。

【0051】

本発明は、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量および薬学的に許容される担体または賦形剤を含む組成物にも関する。組成物は、動物における疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止するために有用である。

10

【0052】

本発明はさらに、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置する方法であって、その必要がある動物にチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量を投与することを含む方法に関する。

【0053】

本発明はさらに、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を防止する方法であって、その必要がある動物にチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量を投与することを含む方法に関する。

20

【0054】

本発明はなおさらに、細胞中のパニロイド受容体（「VR1」）機能を阻害するための方法であって、VR1を発現することができる細胞にチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量を接触させることを含む方法に関する。

【0055】

本発明はなおさらに、細胞中のmGluR5機能を阻害するための方法であって、mGluR5を発現することができる細胞にチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量を接触させることを含む方法に関する。

30

【0056】

本発明はなおさらに、細胞中の代謝型グルタメート受容体（「mGluR1」）機能を阻害するための方法であって、mGluR1を発現することができる細胞にチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量を接触させることを含む方法に関する。

【0057】

本発明はなおさらに、チアジアゾリルピペラジン化合物および薬学的に許容される担体または賦形剤を混合するステップを含む、組成物を調製するための方法に関する。

【0058】

本発明はなおさらに、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量を含有する容器を含むキットに関する。

40

【0059】

本発明は、本発明の非制限的な実施形態を例示するものである、以下の詳細な説明および具体例を参照することによって、より十分に理解することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

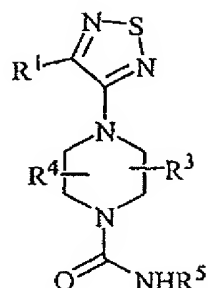
【0060】

（4. 発明の詳細な説明）

4. 1 式（I）のチアジアゾリルピペラジン化合物

上述したように、本発明は式（I）

【化 9】



(I)

の化合物およびその薬学的に許容される塩を含み、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は上で定義されている。

【0061】

1つの実施形態において、 R^1 はメチルである。

別の実施形態において、 R^1 はハロである。

別の実施形態において、 R^3 は非置換であるか、または $-CN$ 、 $-OH$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、または $-NR^6OH$ の1以上によって置換された、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、または $-(CH_2)_nOR^6$ である。

別の実施形態において、 R^3 は $-H$ 、 $-H$ 、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ である。

別の実施形態において、 R^3 は $-H$ である。

別の実施形態において、 R^3 は $-CH_3$ である。

別の実施形態において、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、または $-(C_2-C_6)$ アルキニルである。

【0062】

別の実施形態において、 R^5 は非置換であるか、または1以上の R^7 基によって置換された、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、 $-フェニル$ 、 $-ナフチル$ 、 $-(C_{1-4})$ アリール、 $-(C_3-C_7)$ 複素環、 $-(C_1-C_6)$ アルキルフェニル、 $-(C_1-C_6)$ アルキルナフチル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_5-C_8) シクロアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_{1-4}) アリール、または $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_7) 複素環である。

【0063】

別の実施形態において、 R^5 は場合により $-(C_1-C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基はフェニル基の4位置で置換される。別の実施形態において、 $-(C_1-C_6)$ アルキル基は p -ブチル基である。

【0064】

別の実施形態において、 R^1 はメチルであり、 R^5 はフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はメチルであり、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はメチルであり、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル基によってフェニル基の4位置で置換されたフェニルである。別の実施形態におい

10

20

30

40

50

て、 R^1 はメチルであり、 R^5 は t -ブチル基によってフェニル基の 4 位置で置換されたフェニルである。

【0065】

別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル基によってフェニル基の 4 位置で置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 は t -ブチル基によってフェニル基の 4 位置で置換されたフェニルである。

【0066】

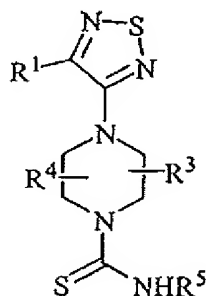
別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル基によってフェニル基の 4 位置で置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 は t -ブチル基によってフェニル基の 4 位置で置換されたフェニルである。

【0067】

4. 2 式 (I I) のチアジアゾリルピペラジン化合物

本発明は式 (I I)

【化 10】



(II)

の化合物およびその薬学的に許容される塩を含み、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は上で定義されている。

【0068】

1 つの実施形態において、 R^1 はメチルである。

別の実施形態において、 R^1 はハロである。

別の実施形態において、 R^3 は非置換であるか、または $-CN$ 、 $-OH$ 、一ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CH=NR^6$ 、または $-NR^6OH$ の 1 以上によって置換された、 $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル、または $-(CH_2)_nOR^6$ である。

【0069】

別の実施形態において、 R^3 は $-H$ 、一ハロ、 $-NO_2$ 、 $-CN$ 、または $-NH_2$ である。

別の実施形態において、 R^3 は $-H$ である。

別の実施形態において、 R^3 は $-CH_3$ である。

別の実施形態において、 R^5 は $-(C_1-C_6)$ アルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル、または $-(C_2-C_6)$ アルキニルである。

【0070】

別の実施形態において、 R^5 は非置換であるか、または 1 以上の R^7 基によって置換された、 $-(C_3-C_8)$ シクロアルキル、 $-(C_5-C_8)$ シクロアルケニル、一フェニ

ル、 $\text{--(C}_{14}\text{)}$ アリール、 $\text{--(C}_3\text{--C}_7\text{)}$ 複素環、 $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキルフェニル、 $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキルナフチル、 $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル $\text{(C}_{14}\text{)}$ アリール、 $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル $\text{(C}_3\text{--C}_7\text{)}$ 複素環、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルケニルフェニル、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルケニルナフチル、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルケニル $\text{(C}_{14}\text{)}$ アリール、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルケニル $\text{(C}_3\text{--C}_7\text{)}$ 複素環、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルキニル $\text{(C}_3\text{--C}_8\text{)}$ シクロアルキル、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルキニル $\text{(C}_5\text{--C}_8\text{)}$ シクロアルケニル、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルキニルフェニル、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルキニルナフチル、 $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルキニル $\text{(C}_{14}\text{)}$ アリール、または $\text{--(C}_2\text{--C}_6\text{)}$ アルキニル $\text{(C}_3\text{--C}_7\text{)}$ 複素環である。

【0071】

別の実施形態において、 R^5 は場合により $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基はフェニル基の4位置で置換される。別の実施形態において、 $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基は t -ブチル基である。

10

【0072】

別の実施形態において、 R^1 はメチルであり、 R^5 はフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はメチルであり、 R^5 は $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はメチルであり、 R^5 は $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基によってフェニル基の4位置で置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 はメチルであり、 R^5 は t -ブチル基によってフェニル基の4位置で置換されたフェニルである。

20

【0073】

別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 は $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 は $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基によってフェニル基の4位置で置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一ハロであり、 R^5 は t -ブチル基によってフェニル基の4位置で置換されたフェニルである。

【0074】

別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 はフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 は $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 は $\text{--(C}_1\text{--C}_6\text{)}$ アルキル基によってフェニル基の4位置で置換されたフェニルである。別の実施形態において、 R^1 は一クロロであり、 R^5 は t -ブチル基によってフェニル基の4位置で置換されたフェニルである。

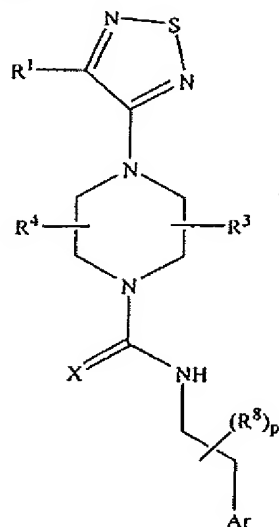
30

【0075】

4.3 式(III)のチアジアゾリルピペラジン化合物

本発明は式(III)

【化 1 1】



(III)

の化合物およびその薬学的に許容される塩をも含み、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 X 、 Ar 、および p は上で定義されている。

10

20

【0076】

1つの実施形態において、 X は O である。

別の実施形態において、 X は S である。

別の実施形態において、 R^1 はメチルである。

別の実施形態において、 R^1 は—ハロである。

別の実施形態において、 R^1 は—クロロである。

別の実施形態において、 R^1 は—プロモである。

別の実施形態において、 R^1 は—ヨードである。

別の実施形態において、 R^1 は—フルオロである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 はメチルである。

30

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 は—ハロである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 は—クロロである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 は—プロモである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 は—ヨードである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 は—フルオロである。

別の実施形態において、 X は S であり、 R^1 はメチルである。

別の実施形態において、 X は S であり、 R^1 は—ハロである。

別の実施形態において、 X は S であり、 R^1 は—クロロである。

別の実施形態において、 X は S であり、 R^1 は—プロモである。

別の実施形態において、 X は S であり、 R^1 は—ヨードである。

40

別の実施形態において、 X は S であり、 R^1 は—フルオロである。

別の実施形態において、 R^3 は非置換であるか、または— CN 、— OH 、—ハロ、— NO_2 、— $CH=NR^6$ 、または— NR^6OH の1以上によって置換された、— (C_1-C_6) アルキル、— (C_2-C_6) アルケニル、— (C_2-C_6) アルキニル、または— $(CH_2)_nOR^6$ である。

【0077】

別の実施形態において、 R^3 は— H 、—ハロ、— NO_2 、— CN 、または— NH_2 である。

別の実施形態において、 R^3 は— H である。

別の実施形態において、 R^3 は— CH_3 である。

50

別の実施形態において、A_rは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換されたフェニルである。

【0078】

別の実施形態において、A_rは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換されたナフチルである。

【0079】

別の実施形態において、A_rは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された-(C₁₋₄)アリールである。

【0080】

別の実施形態において、A_rは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された-(C₃₋₈)シクロアルキルである。 10

【0081】

別の実施形態において、A_rは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された-(C₅₋₈)シクロアルケニルである。

【0082】

別の実施形態において、R¹はメチルであり、A_rは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0083】

別の実施形態において、R¹はメチルであり、A_rは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。 20

【0084】

別の実施形態において、R¹は一ハロであり、A_rは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0085】

別の実施形態において、R¹は一ハロであり、A_rは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0086】

別の実施形態において、R¹は一クロロであり、A_rは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。 30

【0087】

別の実施形態において、R¹は一クロロであり、A_rは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0088】

別の実施形態において、R¹は一プロモであり、A_rは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0089】

別の実施形態において、R¹は一プロモであり、A_rは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。 40

【0090】

別の実施形態において、R¹は一ヨードであり、A_rは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0091】

別の実施形態において、R¹は一ヨードであり、A_rは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0092】

別の実施形態において、 R^1 はフルオロであり、 A_r は場合により $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0093】

別の実施形態において、 R^1 はフルオロであり、 A_r は 4 位置で $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル基は *t*-ブチル基である。

【0094】

別の実施形態において、 p は 0 である。

別の実施形態において、 p は 1 である。

別の実施形態において、 p は 2 である。

別の実施形態において、 p は 1 であり、 R^8 は $-CH_3$ である。

別の実施形態において、 p は 2 であり、各 R^8 は $-CH_3$ である。

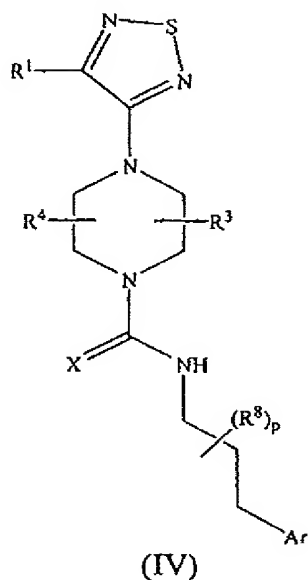
10

【0095】

4. 4 式 (IV) のチアジアゾリルピペラジン化合物

本発明は式 (IV)

【化 12】



20

30

の化合物およびその薬学的に許容される塩をも含み、式中 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、 X 、 A_r 、および p は上で定義されている。

【0096】

1 つの実施形態において、 X は O である。

別の実施形態において、 X は S である。

別の実施形態において、 R^1 はメチルである。

別の実施形態において、 R^1 はハロである。

別の実施形態において、 R^1 はクロロである。

別の実施形態において、 R^1 はブロモである。

別の実施形態において、 R^1 はヨードである。

別の実施形態において、 R^1 はフルオロである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 はメチルである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 はハロである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 はクロロである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 はブロモである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 はヨードである。

別の実施形態において、 X は O であり、 R^1 はフルオロである。

40

50

別の実施形態において、XはSであり、R¹はメチルである。

別の実施形態において、XはSであり、R¹は一ハロである。

別の実施形態において、XはSであり、R¹は一クロロである。

別の実施形態において、XはSであり、R¹は一プロモである。

別の実施形態において、XはSであり、R¹は一ヨードである。

別の実施形態において、XはSであり、R¹は一フルオロである。

別の実施形態において、R³は非置換であるか、または-CN、-OH、一ハロ、-NO₂、-CH=NR⁶、または-NR⁶OHの1以上によって置換された、-(C₁-C₆)アルキル、-(C₂-C₆)アルケニル、-(C₂-C₆)アルキニル、または-(CH₂)_nOR⁶である。

10

【0097】

別の実施形態において、R³は一H、一ハロ、-NO₂、-CN、または-NH₂である。

別の実施形態において、R³は一Hである。

別の実施形態において、R³は一CH₃である。

別の実施形態において、Arは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換されたフェニルである。

【0098】

別の実施形態において、Arは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換されたナフチルである。

20

【0099】

別の実施形態において、Arは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された-(C₁₋₄)アリールである。

【0100】

別の実施形態において、Arは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された-(C₃₋₈)シクロアルキルである。

【0101】

別の実施形態において、Arは非置換であるか、または1以上のR⁷基によって置換された-(C₅₋₈)シクロアルケニルである。

【0102】

30

別の実施形態において、R¹はメチルであり、Arは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0103】

別の実施形態において、R¹はメチルであり、Arは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0104】

別の実施形態において、R¹は一ハロであり、Arは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0105】

40

別の実施形態において、R¹は一ハロであり、Arは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。

【0106】

別の実施形態において、R¹は一クロロであり、Arは場合により-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0107】

別の実施形態において、R¹は一クロロであり、Arは4位置で-(C₁₋₆)アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、-(C₁₋₆)アルキル基はt-ブチル基である。

50

【0108】

別の実施形態において、 R^1 は一ブromoであり、 A_r は場合により $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0109】

別の実施形態において、 R^1 は一ブromoであり、 A_r は4位置で $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル基は t -ブチル基である。

【0110】

別の実施形態において、 R^1 は一ヨードであり、 A_r は場合により $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。

10

【0111】

別の実施形態において、 R^1 は一ヨードであり、 A_r は4位置で $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル基は t -ブチル基である。

【0112】

別の実施形態において、 R^1 は一フルオロであり、 A_r は場合により $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。

【0113】

別の実施形態において、 R^1 は一フルオロであり、 A_r は4位置で $-(C_1 - C_6)$ アルキル基によって置換されたフェニルである。別の実施形態において、 $-(C_1 - C_6)$ アルキル基は t -ブチル基である。

20

【0114】

別の実施形態において、 p は0である。

別の実施形態において、 p は1である。

別の実施形態において、 p は2である。

別の実施形態において、 p は1であり、 R^8 は $-CH_3$ である。

別の実施形態において、 p は2であり、各 R^8 は $-CH_3$ である。

別の実施形態において、組成物または医薬組成物は、チアジアゾリルピペラジン化合物またはその薬学的に許容される塩と薬学的に許容される担体または賦形剤とを混合することによって調製される。混合は、化合物（または塩）および薬学的に許容される担体または賦形剤を混合するための既知の方法を用いて実施できる。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物またはその薬学的に許容される塩は、有効量で存在する。

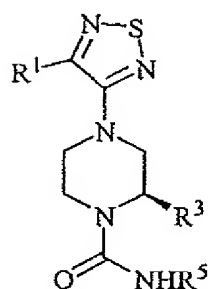
30

【0115】

本明細書で述べる方法によって得られる具体的なチアジアゾリルピペラジン化合物を、以下の表 (I) および (II) に挙げる：

【表 1】

表 (I)



10

およびその薬学的に許容される塩、式中

化合物	R ¹	R ³	R ⁵
AAA	・CH ₃	・H	－フェニル
AAB	・CH ₃	・H	－（４－（イソプロピル）フェニル
AAC	・CH ₃	・H	－（４－トリフルオロメチル）フェニル
AAD	・CH ₃	・H	－（４－ブロモ）フェニル
AAE	・CH ₃	・H	－（４－クロロ）フェニル
AAF	・CH ₃	・H	－（４－メチル）フェニル
AAG	・CH ₃	・H	－（４－tertブチル）フェニル
AAH	・CH ₃	・H	－２－（シクロプロピル）フェニル
AAI	・CH ₃	・H	－２（４－ブロモフェニル）エチル
A AJ	・CH ₃	・H	－２（４－メチルフェニル）エチル
AAK	・CH ₃	・CH ₃	－フェニル
AAL	・CH ₃	・CH ₃	－（４－（イソプロピル）フェニル
AAM	・CH ₃	・CH ₃	－（４－トリフルオロメチル）フェニル
AAN	・CH ₃	・CH ₃	－（４－ブロモ）フェニル
AAO	・CH ₃	・CH ₃	－（４－クロロ）フェニル
AAP	・CH ₃	・CH ₃	－（４－メチル）フェニル
AAQ	・CH ₃	・CH ₃	－（４－tertブチル）フェニル
AAR	・CH ₃	・CH ₃	－２－（シクロプロピル）フェニル
AAS	・CH ₃	・CH ₃	－２（４－ブロモフェニル）エチル

20

30

40

化合物	R ¹	R ³	R ⁵
AAT	·CH ₃	·CH ₃	—2 (4—メチルフェニル) エチル
A AU	·C l	·H	—フェニル
AAV	·C l	·H	— (4— (イソプロピル) フェニル
AAW	·C l	·H	— (4—トリフルオロメチル) フェニル
AA X	·C l	·H	— (4—ブromo) フェニル
AA Y	·C l	·H	— (4—クロロ) フェニル
AA Z	·C l	·H	— (4—メチル) フェニル
ABA	·C l	·H	— (4—t e r t ブチル) フェニル
ABB	·C l	·H	—2— (シクロプロピル) フェニル
ABC	·C l	·H	—2 (4—ブromoフェニル) エチル
ABD	·C l	·H	—2 (4—メチルフェニル) エチル
ABE	·C l	·CH ₃	—フェニル
ABF	·C l	·CH ₃	— (4— (イソプロピル) フェニル
ABG	·C l	·CH ₃	— (4—トリフルオロメチル) フェニル
ABH	·C l	·CH ₃	— (4—ブromo) フェニル
ABI	·C l	·CH ₃	— (4—クロロ) フェニル
ABJ	·C l	·CH ₃	— (4—メチル) フェニル
ABK	·C l	·CH ₃	— (4—t e r t ブチル) フェニル
ABL	·C l	·CH ₃	—2— (シクロプロピル) フェニル
ABM	·C l	·CH ₃	—2 (4—ブromoフェニル) エチル
ABN	·C l	·CH ₃	—2 (4—メチルフェニル) エチル

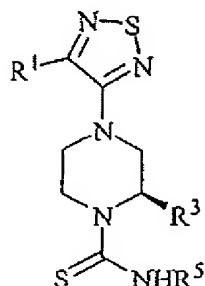
10

20

30

【表 2】

表 (11)



およびその薬学的に許容される塩、式中

化合物	R ¹	R ³	R ⁵
ABO	・CH ₃	・H	－フェニル
ABP	・CH ₃	・H	－（４－（イソプロピル）フェニル
ABQ	・CH ₃	・H	－（４－トリフルオロメチル）フェニル
ABR	・CH ₃	・H	－（４－ブromo）フェニル
ABS	・CH ₃	・H	－（４－クロロ）フェニル
ABT	・CH ₃	・H	－（４－メチル）フェニル
ABU	・CH ₃	・H	－（４－tertブチル）フェニル
ABV	・CH ₃	・H	－２－（シクロプロピル）フェニル
ABW	・CH ₃	・H	－２（４－ブromoフェニル）エチル
ABX	・CH ₃	・H	－２（４－メチルフェニル）エチル
ABY	・CH ₃	・CH ₃	－フェニル
ABZ	・CH ₃	・CH ₃	－（４－（イソプロピル）フェニル
ACA	・CH ₃	・CH ₃	－（４－トリフルオロメチル）フェニル
ACB	・CH ₃	・CH ₃	－（４－ブromo）フェニル
ACC	・CH ₃	・CH ₃	－（４－クロロ）フェニル
ACD	・CH ₃	・CH ₃	－（４－メチル）フェニル
ACE	・CH ₃	・CH ₃	－（４－tertブチル）フェニル
ACF	・CH ₃	・CH ₃	－２－（シクロプロピル）フェニル
ACG	・CH ₃	・CH ₃	－２（４－ブromoフェニル）エチル
ACH	・CH ₃	・CH ₃	－２（４－メチルフェニル）エチル
ACI	・Cl	・H	－フェニル
ACJ	・Cl	・H	－（４－（イソプロピル）フェニル
ACK	・Cl	・H	－（４－トリフルオロメチル）フェニル

10

20

30

40

ACL	-C 1	·H	— (4-ブロモ) フェニル
ACM	-C 1	·H	— (4-クロロ) フェニル
ACN	-C 1	·H	— (4-メチル) フェニル
ACO	-C 1	·H	— (4-tertブチル) フェニル
ACP	-C 1	·H	— 2— (シクロプロピル) フェニル
ACQ	-C 1	·H	— 2 (4-ブロモフェニル) エチル
ACR	-C 1	·H	— 2 (4-メチルフェニル) エチル
ACS	-C 1	·CH ₃	— フェニル
ACT	-C 1	·CH ₃	— (4— (イソプロピル) フェニル
ACU	-C 1	·CH ₃	— (4-トリフルオロメチル) フェニル
ACV	-C 1	·CH ₃	— (4-ブロモ) フェニル
ACW	-C 1	·CH ₃	— (4-クロロ) フェニル
ACX	-C 1	·CH ₃	— (4-メチル) フェニル
ACY	-C 1	·CH ₃	— (4-tertブチル) フェニル
ACZ	-C 1	·CH ₃	— 2— (シクロプロピル) フェニル
ADA	-C 1	·CH ₃	— 2 (4-ブロモフェニル) エチル
ADB	-C 1	·CH ₃	— 2 (4-メチルフェニル) エチル

10

20

【0116】

本明細書で使用されるように、チアジアゾリルピペラジン化合物に関連して上で使用された用語は以下の意味を持つ：

「—アルキル」は、1～10の炭素原子を持つ、直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。「—(C₁—C₄)アルキル」は、1～4の炭素原子を持つアルキル基を意味する。「—(C₁—C₆)アルキル」は、1～6の炭素原子を持つアルキル基を意味する。「—(C₂—C₆)アルキル」は、2～6の炭素原子を持つアルキル基を意味する。代表的な直鎖アルキルは、—メチル、—エチル、—n-プロピル、—n-ブチル、—n-ペンチル、—n-ヘキシル、—n-ヘプチル、—n-オクチル、—n-ノニルおよび—n-デシルを含む；これに対して分岐アルキルは、—イソプロピル、—sec-ブチル、—イソブチル、—tert-ブチル、—イソペンチル、2-メチルブチルなどを含む。

30

【0117】

「—アルケニル」は、1～10の炭素原子を持ち、少なくとも1の炭素—炭素二重結合を含む、直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。「—(C₂—C₆)アルケニル」は、2～6の炭素原子を持つアルケニル基を意味する。「—(C₂—C₃)アルケニル」は、2～3の炭素原子を持つアルケニル基を意味する。代表的な直鎖および分岐アルケニルは、—ビニル、—アリル、—1-ブテニル、—2-ブテニル、—イソブテニル、—1-ペンテニル、—2-ペンテニル、—3-メチル-1-ブテニル、—2-メチル-2-ブテニル、—2, 3-ジメチル-2-ブテニル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシルなどを含む。

40

【0118】

「—アルキニル」は、1～10の炭素原子を持ち、少なくとも1の炭素—炭素三重結合を含む、直鎖または分岐非環式炭化水素を意味する。「—(C₂—C₆)アルキニル」は、2～6の炭素原子を持つアルキニル基を意味する。代表的な直鎖および分岐アルキニルは、—アセチレニル、—プロピニル、—1-ブチニル、—2-ブチニル、—1-ペンチニル、—2-ペンチニル、—3-メチル-1-ブチニルなどを含む。

50

【0119】

「-シクロアルキル」は、3～10の炭素原子を持つ飽和環式炭化水素を意味する。「-（C₃-C₈）シクロアルキル」は、3～8の炭素原子を持つシクロアルキル基を意味する。代表的なシクロアルキルは、-シクロプロピル、-シクロブチル、-シクロペンチル、-シクロヘキシル、-シクロヘプチル、-シクロオクチル、-シクロノニルおよび-シクロデシルを含む。シクロアルキルは、8～14の炭素原子を持つ二および三環系、たとえば1以上の芳香族（たとえばフェニル）または非芳香族（たとえばシクロヘキサン）炭素環に縮合されたシクロアルキル（たとえばシクロペンタンまたはシクロヘキサン）も含む。

【0120】

「-シクロアルケニル」は、環系中の少なくとも1の炭素-炭素二重結合および5～10の炭素原子を持つ、環式炭化水素を意味する。「-（C₅-C₈）シクロアルケニル」は、5～8の炭素原子を持つシクロアルケニル基を意味する。代表的なシクロアルケニルは、-シクロペンテニル、-シクロペンタチエニル、-シクロヘキセニル、-シクロヘキサジエニル、シクロヘプテニル、シクロヘプタジエニル、シクロヘプタトリエニル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、シクロオクタトリエニル、シクロオクタテトラエニルなどを含む。シクロアルケニルは、8～14の炭素原子を持つ二および三環系、たとえば1以上の芳香族（たとえばフェニル）または非芳香族（たとえばシクロヘキサン）炭素環に縮合されたシクロアルケニル（たとえばシクロペンテンまたはシクロヘキサン）も含む。

【0121】

「-ハロゲン」または「-ハロ」は、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素を意味する。

【0122】

「-アリール」は、芳香族炭素環部分、たとえばフェニル、ナフチル、およびアントラセニルを含む。「-（C₁₄）アリール」は、14の炭素原子を持つアリール基を意味する。

【0123】

「-ヘテロアリール」は、5～10員で、窒素、酸素および硫黄から選択される少なくとも1のヘテロ原子を持ち、そして少なくとも1の炭素原子を含有する芳香族複素環を意味し、単および二環系を含む。代表的なヘテロアリールは、ピリジル、フリル、ベンゾフラニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、キノリニル、ピロリル、インドリル、オキサゾリル、ベンゾキサゾリル、イミダゾリル、ベンズイミダゾリル、チアゾリル、ベンゾチアゾリル、イソキサゾリル、ピラゾリル、イソチアゾリル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、トリアジニル、シノリニル、フタラジニル、およびキナゾリニルである。

【0124】

「-複素環」または「-ヘテロシクロ」は、飽和、不飽和または芳香族のいずれかであり、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される1～4のヘテロ原子を含有し、窒素および硫黄ヘテロ原子が場合により酸化されており、窒素ヘテロ原子が場合により四級化される、3～7員単環または7～10員二環、複素環を意味し、上の複素環のいずれかがベンゼン環に縮合した二環を含む。複素環は、どのヘテロ原子または炭素原子によって結合されてもよい。複素環は上で定義されたヘテロアリールを含む。「-（C₃-C₅）複素環」は、3～5の環原子を持ち、その1～4がヘテロ原子である複素環を意味する。「-（C₃-C₇）複素環」は、3～7の環原子を持ち、その1～4がヘテロ原子である複素環を意味する。それゆえ上に挙げたヘテロアリールに加えて、複素環は、モルホリニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ヒダントイニル、バレロラクタミル、オキシラニル、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロピリンジニル、テトラヒドロプリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロチオピラニルなども含む。

【0125】

「 α -アルキルアリール」は、上で定義したアリール部分によって置換された少なくとも1のアルキル水素原子を持つアルキルを意味する。具体的な α -アルキルアリール基は、ベンジル、 $-(CH_2)_2$ フェニル、 $-(CH_2)_3$ フェニル、 $-CH$ (フェニル) $_2$ などを含む。

【0126】

「 α -アルキル複素環」は、アルキル基の少なくとも1の水素が、上で定義した複素環基によって置換されたアルキル基を意味する。

【0127】

「 α -アルケニルアリール」は、上で定義したアリール基によって置換された、アルケニル基の少なくとも1の水素原子を持つアルケニルを意味する。

10

【0128】

「 α -アルケニル複素環」は、上で定義した複素環基によって置換された、アルケニル基の少なくとも1の水素原子を持つアルケニルを意味する。

【0129】

「 α -アルキニルシクロアルキル」は、上で定義したシクロアルキル基によって置換された、アルキニル基の少なくとも1の水素原子を持つアルキニルを意味する。

【0130】

「 α -アルキニルシクロアルケニル」は、上で定義したシクロアルケニル基によって置換された、アルキニル基の少なくとも1の水素原子を持つアルキニルを意味する。

20

【0131】

「 α -アルキニルアリール」は、上で定義したアリール基によって置換された、アルキニル基の少なくとも1の水素原子を持つアルキニルを意味する。

【0132】

「 α -アルキニル複素環」は、上で定義した複素環基によって置換された、アルキニル基の少なくとも1の水素原子を持つアルキニルを意味する。

【0133】

チアジアゾリルピペラジン化合物は置換基たとえば、第一および第二の基を持つ R_5 を持つことができる。第一および第二の基を持つ置換基の例は、 $-(C_1-C_6)$ アルキルフェニル、 $-(C_1-C_6)$ アルキルナフチル、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_1-C_6)$ アルキル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_{1-4}) アリール、 $-(C_2-C_6)$ アルケニル (C_3-C_7) 複素環、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_8) シクロアルキル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_5-C_8) シクロアルケニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルフェニル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニルナフチル、 $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_{1-4}) アリール、および $-(C_2-C_6)$ アルキニル (C_3-C_7) 複素環であり、ここで第一および第二の基は上で定義したとおりである。

30

【0134】

置換基が第一および第二の基、たとえば $-(C_1-C_6)$ アルキルフェニルであり、ここで $-(C_1-C_6)$ アルキルが第一の基であり、フェニルが第二の基である場合、第一の基がチアジアゾリルピペラジン化合物の主鎖との結合を形成し、第二の基が第一の基の置換基であることが理解される。

40

【0135】

「動物」はこれに限定されるわけではないが、雌牛、サル、チンパンジー、ヒヒ、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、およびモルモットを含む。1つの実施形態において、動物は哺乳類である。別の実施形態において、動物はヒトである。

【0136】

「薬学的に許容される塩」という表現は本明細書で使用されるように、酸およびチアジ

50

アゾリルピペラジン化合物の1つの塩基性窒素基から形成された塩である。代表的な塩はこれに限定されるわけではないが、サルフェート、シトレート、アセテート、オキサレート、クロライド、ブロミド、ヨージド (iodide)、ニトレート、ビスルフェート、ホスフェート、アシッドホスフェート、イソニコチネート、ラクテート、サリチレート、アシッドシトレート、タートレート (tartrate)、オレエート、タンネート、パントテネート、ピタートレート、アスコルベート、スクシネート、マレエート、ゲンチシネート、フマレート、グルコネート、グルクロネート、サッカレート、ホルメート、ベンゾエート、グルタメート、メタンスルホネート、エタンスルホネート、ベンゼンスルホネート、p-トルエンスルホネート、およびパモエート (すなわち1, 1'-メチレンビス-(2-ヒドロキシ-3-ナフトエート)) 塩を含む。「薬学的に許容される塩」という用語は、酸性官能基、たとえばカルボン酸官能基を持つチアジアゾリルピペラジン化合物、および薬学的に許容される無機または有機塩基から調製される塩も指す。適切な塩基はこれに限定されるわけではないが、アルカリ金属たとえばナトリウム、カリウム、およびリチウムのヒドロキシド；アルカリ土類金属たとえばカルシウムおよびマグネシウムのヒドロキシド；他の金属たとえばアルミニウムおよび亜鉛のヒドロキシド；アンモニアおよび有機アミン、たとえば非置換またはヒドロキシ置換モノー、ジ-、またはトリアルキルアミン；ジシクロヘキシルアミン；トリブチルアミン；ピリジン；N-メチル、N-エチルアミン；ジエチルアミン；トリエチルアミン；モノー、ビス-、またはトリス- (2-ヒドロキシ-低級アルキルアミン)、たとえばモノー、ビス-、またはトリス- (2-ヒドロキシエチル) アミン、2-ヒドロキシ-tert-ブチルアミン、またはトリス- (ヒドロキシメチル) メチルアミン、N, N, -ジ-低級アルキル-N- (ヒドロキシ低級アルキル) -アミン、たとえばN, N, -ジメチル-N- (2-ヒドロキシエチル) アミン、またはトリ- (2-ヒドロキシエチル) アミン；N-メチル-D-グルカミン；およびアミノ酸たとえばアルギニン、リジンなどを含む。

10

20

【0137】

「UI」という用語は、尿失禁を意味する。

「IBD」という用語は、炎症性腸疾患を意味する。

「IBS」という用語は、過敏性腸症候群を意味する。

「ALS」という用語は、筋萎縮性側索硬化症を意味する。

「DMSO」という用語は、ジメチルスルホキシドを意味する。

30

「DMF」という用語は、ジメチルホルムアミドを意味する。

「DCM」という用語は、ジクロロメタンを意味する。

「TEA」という用語は、トリエチルアミンを意味する。

「DIEA」という用語は、ジイソプロピルエチルアミンを意味する。

「THF」は、テトラヒドロフランを意味する。

【0138】

「処置」および「処置する」という表現は、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病、またはその症状の寛解または休止を含む。

40

【0139】

「防止」および「防止する」という表現は、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病、またはその症状の発症の回避を含む。

【0140】

「有効量」という表現は、チアジアゾリルピペラジン化合物と共に使用される場合、(a) 疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム

50

、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止する；または（b）細胞中でVR1、mGluR1、またはmGluR5機能を阻害するために；有効な量を意味する。

【0141】

「有効量」という表現は、別の治療薬と共に使用される場合、治療薬の治療効果を与えるための量を意味する。

【0142】

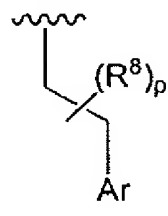
第一の基が「1以上の」第二の基「によって置換される」場合、第一の基の1以上の水素原子は、一致する数の第二の基によって置換される。第二の基の数が2以上である場合、各第二の基は同じでも、または異なってもよい。1つの実施形態において、第二の基の数は1または2である。別の実施形態において、第二の基の数は1である。

10

【0143】

基

【化13】



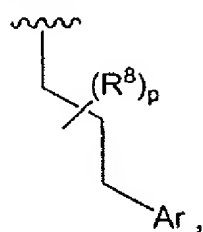
20

は、本明細書で使用されるように、末端Ar基に結合されたエチレン基を意味し、ここでエチレン基の1または2それぞれの水素は場合により、 R^8 基によって置換することができる。

【0144】

基

【化14】



30

は、本明細書で使用されるように、末端Ar基に結合されたn-プロピレン基を意味し、ここでプロピレン基の1または2それぞれの水素は場合により、 R^8 基によって置換することができる。

【0145】

R^3 が $-(CH_2)_nOR^6$ であり；nが0であり；そして R^6 が $-H$ である場合、 R^3 は非置換であることが理解される。同様に、 R^7 が $-(CH_2)_nOR^6$ または $-(CH_2)_nSR^6$ であり；nが0であり；そして R^6 が $-H$ である場合、 R^7 が非置換であることが理解される。

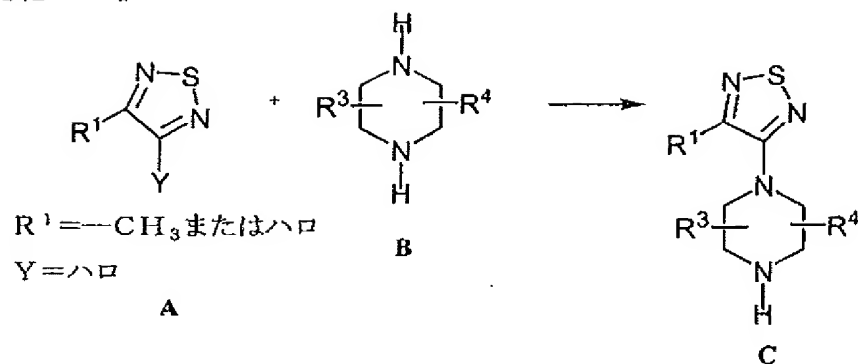
40

【0146】

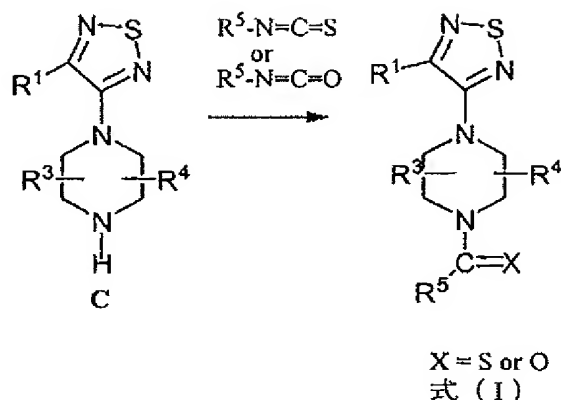
4. 5 チアジアゾリルピペラジン化合物を作製するための方法

チアジアゾリルピペラジン化合物は、従来の有機合成を使用して、または以下のスキームに示す次の具体的な方法によって得ることができる：

【化 1 5】



10



20

式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、および X は上で定義したとおりである。

【0147】

化合物 A は、非プロトン性溶媒中で通例は加熱を用いて、化合物 B と反応させられて、化合物 C を提供する。非プロトン性溶媒はこれに限定されるわけではないが DMSO、DMF、DCM、1,2-ジクロロエタン、およびジオキサンを含む。化合物 C は、反応混合物から単離されて、たとえばカラムクロマトグラフィーまたは再結晶を用いて単離される。化合物 C は次に適切な溶媒中で適切な温度、通例は室温にて、イソシアネート ($R^5-N=C=O$) またはイソチオシアネート ($R^5-N=C=S$) と反応させられて、式 (1) の化合物を提供し、式中、それぞれ $X=O$ または $X=S$ である。

30

1つの実施形態において、溶媒はジクロロメタンである。

【0148】

化合物 C がヒドロキシル基またはチオール基によって置換される場合、化合物 B のヒドロキシルまたはチオール基は通例、イソシアネートまたはイソチオシアネートと反応する前に、適切な保護基によって保護される。ヒドロキシル基の適切な保護基はこれに限定されるわけではないが、メチルエーテル、メトキシメチルエーテル、メトキシチオメチルエーテル、2-メトキシエトキシメチルエーテル、ビス(2-クロロエトキシ)エチルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテル、テトラヒドロチオピラニルエーテル、4-メトキシテトラヒドロピラニルエーテル、メトキシテトラヒドロチオピラニルエーテル、テトラヒドロフラニルエーテル、テトラヒドロチオフラニルエーテル、1-エトキシエチルエーテル、1-メチル-1-メトキシエチルエーテル、2-(フェニルセレンルエーテル)、t-ブチルエーテル、アリルエーテル、ベンジルエーテル、o-ニトロベンジルエーテル、トリフェニルメチルエーテル、o-ナフチルジフェニルメチルエーテル、p-メトキシジフェニルメチルエーテル、9-(9-フェニル-10-オキソ)アントリルエーテル(トリチルオン)(tritylone)、トリメチルシリルエーテル、イソプロピルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジメチルシリルエーテル、t-ブチルジフェニルシリルエーテル、トリベンジルシリルエーテル、トリイソプロピルシリルエーテル、ホルメートエステル、アセテートエステル、トリクロロアセテートエステル、フェノキシアセテート

40

50

エステル、イソブチレートエステル、ピバロエートエステル、アダマントエートエステル、ベンゾエートエステル、2, 4, 6-トリメチル(メシトエート)エステル、メチルカーボネート、2, 2, 2-トリクロロカーボネート、アリルカーボネート、p-ニトロフェニルカーボネート、ベンジルカーボネート、p-ニトロベンジルカーボネート、S-ベンジルチオカーボネート、N-フェニルカルバメート、ニトレートエステル、および2, 4-ジニトロフェニルスルフェネートエステルを含む(たとえばT. W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, John Wiley-Interscience Publication, New York, (1981)を参照)。

【0149】

チオール基の適切な保護基はこれに限定されるわけではないが、S-ベンジルチオエーテル、S-p-メトキシベンジルチオエーテル、S-p-ニトロベンジルチオエーテル、S-4-ピコリルチオエーテル、S-2-ピコリルN-オキシドチオエーテル、S-9-アントリルメチルチオエーテル、S-ジフェニルメチルチオエーテル、S-ジ(p-メトキシフェニル)メチルチオエーテル、S-トリフェニルメチルチオエーテル、S-2, 4-ジニトロフェニルチオエーテル、S-t-ブチルチオエーテル、S-イソブトキシメチルヘミチオアセタール、S-2-テトラヒドロピラニルヘミチオアセタール、S-アセタミドメチルアミノチオアセタール、S-シアノメチルチオエーテル、S-2-ニトロ-1-フェニルエチルチオエーテル、S-2, 2-ビス(カルボエトキシ)エチルチオエーテル、S-ベンゾイル誘導体、S-(N-エチルカルバメート)、およびS-エチルジスルフィドを含む。同上。

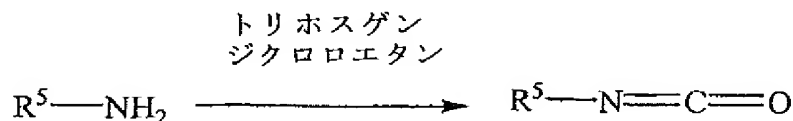
【0150】

R¹が-C1であり、Yが-C1である化合物Aは、米国ウィスコンシン州ミルウォーキーのAldrich Chemical Co. より市販されている。R¹が-CH₃であり、Yが-C1である化合物は、T. Brownらの米国特許第4, 145, 546号に開示されている方法に従って調製できる。R¹がBrであり、YがBrである化合物Aは、R. Fussらのドイツ特許第19712351号に開示された手順に従って作製することができる。R¹がFであり、YがFである化合物Aは、M. Geiselら, 「Fluorination Reactions on 3,4-dichloro-1,2,5-Thiadiazolylpiperazine,」 Chem. Ber. 115(6), pp.2135-40, 1982の手順によって調製することができる。R¹がIである化合物Cは、B. S. Lee, Bioorg. Med. Chem. Lett., 12:811-815(2002)の手順に従って、R¹がプロミドである化合物Cから調製することができる。

【0151】

イソシアネートR⁵-N=C=Oは、市販されているか、または周知の方法に従ってR⁵NH₂をホスゲンと反応させることによって調製できる(たとえばH. Eckert and B. Foster, Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 26:894(1987); H. Eckert, Ger. Offen. DE 3 440 141; Chem Abstr. 106, 4294d, (1987); およびL. Contarcar, Synthesis, 553-576(1996)を参照)。たとえばアミンR⁵-NH₂は、以下のスキームに従ってトリホスゲンと反応することができる。

【化16】



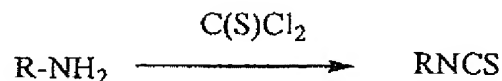
通例、1, 2-ジクロロメタン(0.3M)中のトリホスゲンの溶液(0.3当量)を1, 2-ジクロロエタン(0.3M)中のアミン(1.0当量)の攪拌溶液に室温にてゆっくりと添加する。次に反応混合物を室温にて10分間攪拌し、温度を70℃に上昇させる。70℃にて3時間攪拌した後、反応混合物を室温まで冷却し、濾過して、濾液を濃縮して所望のイソシアネートを与える。

【0152】

イソチオシアネートR⁵-N=C=Sは市販されているか、以下のスキームに示すよう

に $R^5 NH_2$ をチオホスゲンと反応させることによって調整できる（たとえば *Tetrahedron Lett.*, 41(37):7207-7209(2000); *Synlett*, 11:1784-1786(1999); *Heterocycles*, 32:2343-2355(1991); *Org. Prep., Proced., Int.*, 23(6):729-734(1991); *J. Heterocycle Chem.*, 28(4):1091-1097(1991); *J. Fluorine Chem.*, 41(3):303-310(1988); および *J. Med. Chem.*, 32(6):1173-1176 および 1392-1398(1989); および *Tett. Lett.*, 42(32):5414-5416(2001)を参照。

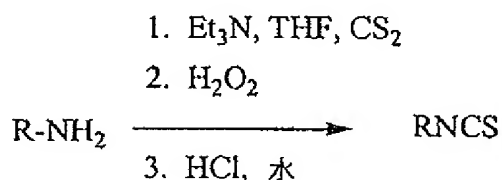
【化 1 7】



【0 1 5 3】

あるいはイソチオシアネート $R^5 - N = C = S$ は、以下のスキームで示すように、 $R^5 NH_2$ を THF 中で TEA の存在下でカーボンジスルフィドと反応させ、過酸化水素および塩酸との水中での反応を続けることによって調製することができる（たとえば *J. Org. Chem.*, 62(13):4539-4540(1997)を参照）。

【化 1 8】



【0 1 5 4】

チアジアゾリルピペラジン化合物は以下のスキームに示すように、カルバメート化合物 D を与えるために $R^5 NH_2$ を 4-ニトロフェニルクロロホルメート（ウィスコンシン州ミルウォーキーの Aldrich Chemical Co. より市販）と反応させることと、次に化合物 D を化合物 C と反応させることによって調製することができる（たとえば *J. Org. Chem.*, 63(23):8515-8521, (1998) および欧州特許第 5 4 9 0 3 9 号）。

【0 1 5 5】

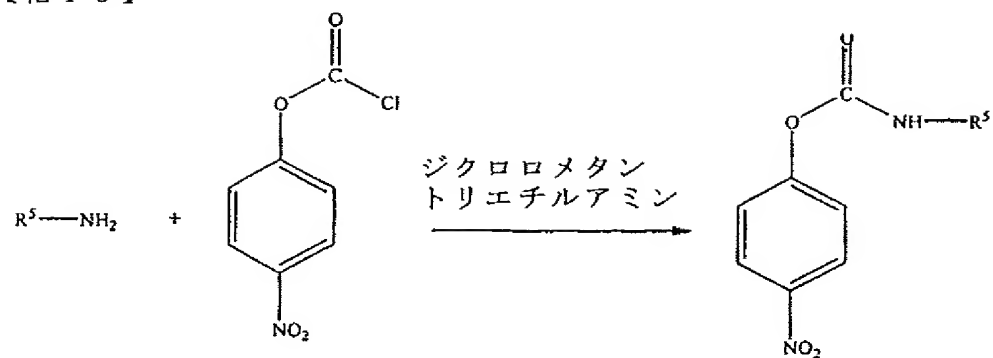
チアジアゾリルピペラジン化合物の R^5 の尿素またはチオ尿素の窒素原子は、無水非プロトン性溶媒中でナトリウムヒドリドを使用してアルキル化することができ、アルキルハライド、たとえばメチルヨードとの反応が続く。

10

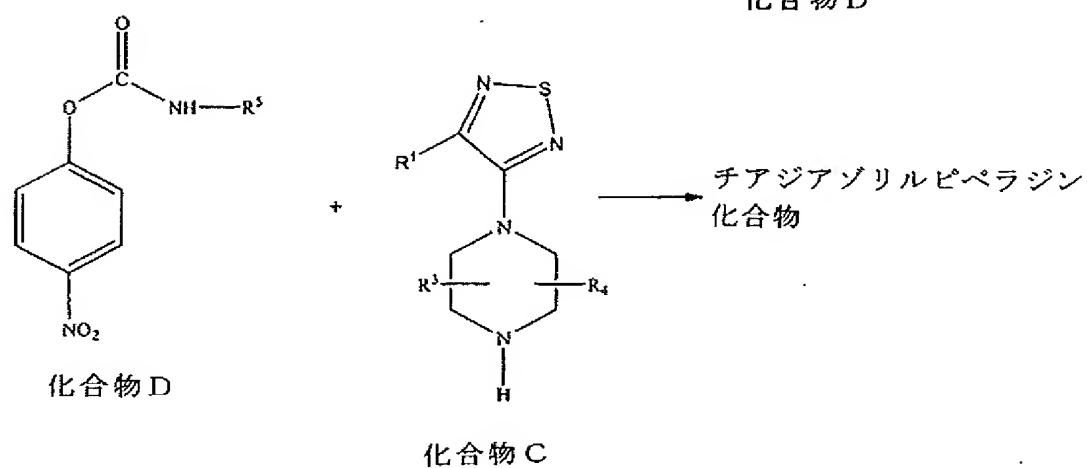
20

30

【化 19】



10



20

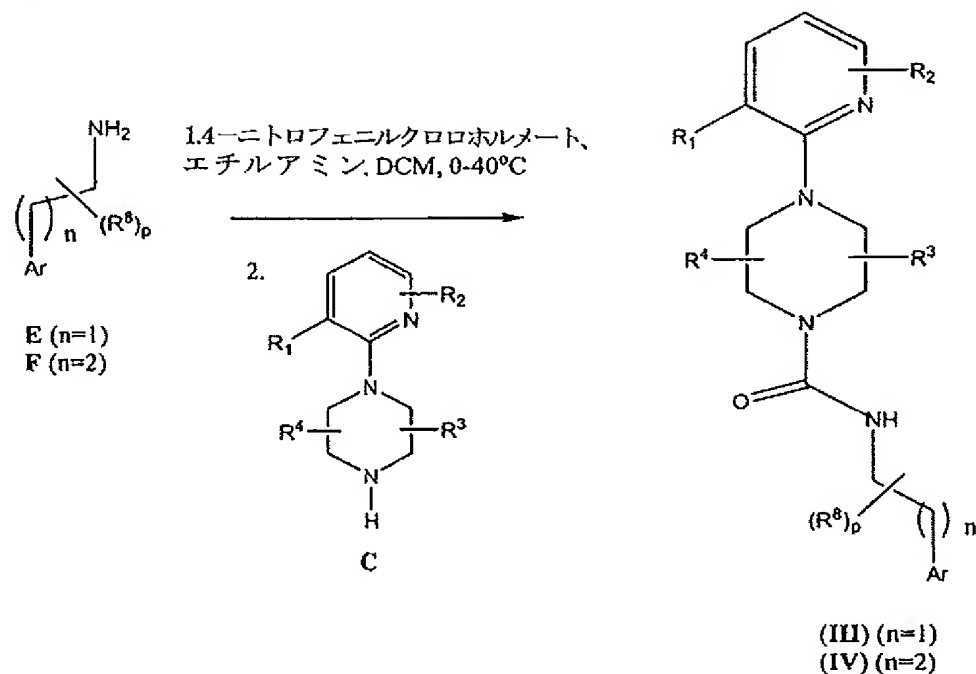
式中、 R^1 、 R^3 、 R^4 、および R^5 は上で定義した通りである。

【0156】

以下のスキームは、式 (III) および (IV) のチアジアゾリルピペラジン化合物を作製する方法を説明している。これらの化合物は、上述のように 4-ニトロフェニルクロロホルメートを用いて、化合物 C をフェニルアラニン、化合物 E、またはフェンプロピルアミン、化合物 F と反応させることによって調製できる。

30

【化 20】



式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^8 、Ar、nおよびpは、式(III)および(IV)のチアジアゾリルピペラジン化合物について上で定義されている。

【 0 1 5 7 】

実例となる手順において、DCM中の4-ニトロフェニルクロロホルメートの0.5M溶液にて、DCM中の化合物Eまたは化合物F（約1当量）の0.5M溶液を、続いてトリエチルアミン（約1.1当量）を添加する。生じた溶液を約40℃に加熱して、約5時間後、反応混合物の全体積を減圧下で約50パーセント減少させ、化合物Cを添加する。生じた混合物を約40℃にて約1時間攪拌し、次に減圧下で濃縮して粗残留物を与え、それをフラッシュクロマトグラフィー（5%勾配を用いた100%ヘキサン～10%ヘキサン/エチルアセテートの勾配溶出）を用いてpurifiedし、式(III)または(IV)の当該化合物を与える。

【 0 1 5 8 】

あるチアジアゾリルピペラジン化合物は不斉中心を持ち、それゆえ異なるエナンチオマーおよびジアステレオマー形で存在する。本発明は、チアジアゾリルピペラジン化合物の全ての光学アイソマーおよびステレオアイソマー、およびその混合物の使用に、ならびにすべての医薬組成物およびそれらを利用または含有する処置の方法に関する。

【 0 1 5 9 】

加えてチアジアゾリルピペラジン化合物の1以上の水素、炭素または他の原子は、水素、炭素または他の原子のアイソトープによって置換することができる。本発明によって含まれるそのような化合物は、代謝薬物動態研究においておよび結合アッセイにおける研究および診断ツールとして有用である。

【 0 1 6 0 】

チアジアゾリルピペラジン化合物において、 R^3 基はチアジアゾリルピペラジン化合物のピペラジン環のどの炭素上にあってもよい。1つの実施形態において、 R^3 は水素以外の基であり、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合する。別の実施形態において R^3 は水素以外の基であり、 R^3 基は、 $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により1または2の R^5 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基; または場合により1または2の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合する。

【0161】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持つ。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外の R^3 基を持ち、 R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持つ。

【0162】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、 R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持つ。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、 R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は非置換であるかまたは 1 以上のハロ基によって置換された $-(C_1 - C_4)$ アルキルである。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、 R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、 R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は $-CF_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、 R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

【0163】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合されている ; および R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持つ。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は非置換であるかまたは 1 以上のハロ基によって置換された $-(C_1 - C_4)$ アルキルである。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は $-CF_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の以上の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (R) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

ある。

【0164】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、そして R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持つ。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、そして R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は非置換であるかまたは 1 以上のハロ基によって置換された $-(C_1-C_4)$ アルキルである。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、そして R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、そして R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は $-CF_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基はチアジアゾリル基に結合された窒素原子に隣接した炭素原子に結合され、そして R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

10

【0165】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合されている ; および R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持つ。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は非置換であるかまたは 1 以上のハロ基によって置換された $-(C_1-C_4)$ アルキルである。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_2CH_3$ である。別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は水素以外である R^3 基を持ち、 R^3 基は $-C(=O)-NHR^5$; $-C(=S)-NHR^5$; 場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_2Ar$ 基 ; または場合により 1 または 2 の R^8 基によって置換された $-C(=O)-NH(CH_2)_3Ar$ 基に結合した窒素原子に隣接した炭素原子に結合され ; および R^3 基が結合した炭素原子は (S) 配置を持ち、そして R^3 は $-CH_2CH_3$ である。

20

30

40

【0166】

4. 6 チアジアゾリルピペラジン化合物の治療的使用

本発明によりチアジアゾリルピペラジン化合物は、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS

50

、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病の処置または防止を必要とする動物に投与される。

【0167】

1つの実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量は、VR1を阻害することによって処置または防止可能ななどの症状も処置または防止するために使用することができる。VR1を阻害することによって処置または防止可能である症状の例はこれに限定されるわけではないが、疼痛、UI、潰瘍、IBD、およびIBSを含む。

【0168】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量は、mGluR5を阻害することによって処置または防止可能ななどの症状も処置または防止するために使用することができる。mGluR5を阻害することによって処置または防止可能である症状の例はこれに限定されるわけではないが、疼痛、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、掻痒状態、および精神病を含む。

【0169】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量は、mGluRIを阻害することによって処置または防止可能ななどの症状の処置または防止に使用することができる。mGluRIを阻害することによって処置または防止できる症状の例は、これに限定されるわけではないが、疼痛、UI、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、およびうつ病を含む。

【0170】

チアジアゾリルピペラジン化合物は急性または慢性疼痛を処置または防止するために使用することができる。チアジアゾリルピペラジン化合物を使用して処置または防止可能な疼痛の例は、これに限定されるわけではないが、癌性疼痛、中心性疼痛、陣痛、心筋梗塞痛、脾臓痛、疝痛、術後痛、頭痛、筋肉痛、集中治療に関連する疼痛、関節痛、および歯肉炎および歯周炎を含む歯周病に関連する疼痛を含む。

【0171】

チアジアゾリルピペラジン化合物はUIを処置または防止するために使用することができる。チアジアゾリルピペラジン化合物を用いて処置または防止可能なUIの例は、これに限定されるわけではないが、急迫性尿失禁、緊張性尿失禁、溢流性尿失禁、神経性尿失禁、および完全性尿失禁を含む。

【0172】

チアジアゾリルピペラジン化合物は潰瘍を処置または防止するために使用することができる。チアジアゾリルピペラジン化合物を用いて処置または防止可能な潰瘍の例は、これに限定されるわけではないが、十二指腸潰瘍、胃潰瘍、辺縁潰瘍、食道潰瘍、またはストレス潰瘍を含む。

【0173】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、クローン病および潰瘍性大腸炎を含むIBDを処置または防止するために使用できる。

【0174】

チアジアゾリルピペラジン化合物はIBSを処置または防止するために使用することができる。チアジアゾリルピペラジン化合物を用いて処置または防止可能なIBSの例は、これに限定されるわけではないが、痙攣性結腸型IBSおよび便秘優位型IBSを含む。

【0175】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが摂食障害、衝撃制御障害、アルコール関連障害、ニコチン関連障害、アンフェタミン関連障害、大麻関連障害、コカイン関連障害、幻覚剤関連障害、吸入剤関連障害、およびオピオイド関連障害

10

20

30

40

50

を含む嗜癖障害を処置または予防するために使用可能であり、そのすべてはさらに以下に示すように下位分類される。

【0176】

摂食障害はこれに限定されるわけではないが、神経性過食症、非排出型；神経性過食症、排出型；食欲不振症；および別途規定されない（NOS）摂食障害（NOS）を含む。

【0177】

衝撃制御障害はこれに限定されるわけではないが、間欠性爆発性障害、窃盗癖、放火癖、病的賭博、抜毛癖、および別途規定されない（NOS）衝撃制御障害を含む。

【0178】

アルコール関連障害はこれに限定されるわけではないが、妄想を伴うアルコール誘発性精神障害、アルコール乱用、アルコール中毒、アルコール離脱、アルコール中毒性せん妄、アルコール離脱性せん妄、アルコール誘発性持続性痴呆、アルコール誘発性持続性健忘障害、アルコール依存症、幻覚を伴うアルコール誘発性精神障害、アルコール誘発性気分障害、アルコール誘発性不安障害、アルコール誘発性性機能障害、アルコール誘発性睡眠障害、別途規定されない（NOS）アルコール関連障害、アルコール中毒、およびアルコール離脱を含む。

【0179】

ニコチン関連障害はこれに限定されるわけではないが、ニコチン依存症、ニコチン離脱、および別途規定されない（NOS）ニコチン関連障害を含む。

【0180】

アンフェタミン関連障害はこれに限定されるわけではないが、アンフェタミン依存症、アンフェタミン乱用、アンフェタミン中毒、アンフェタミン離脱、アンフェタミン中毒性せん妄、妄想を伴うアンフェタミン誘発性精神障害、幻覚を伴うアンフェタミン誘発性精神障害、アンフェタミン誘発性気分障害、アンフェタミン誘発性不安障害、アンフェタミン誘発性性機能不全、アンフェタミン誘発性睡眠障害、別途規定されない（NOS）アンフェタミン関連障害、アンフェタミン中毒、およびアンフェタミン離脱を含む。

【0181】

大麻関連障害はこれに限定されるわけではないが、大麻依存症、大麻乱用、大麻中毒、大麻中毒性せん妄、妄想を伴う大麻誘発性精神障害、幻覚を伴う大麻誘発性精神障害、大麻誘発性不安障害、別途規定されない（NOS）大麻関連障害、および大麻中毒を含む。

【0182】

コカイン関連障害はこれに限定されるわけではないが、コカイン依存症、コカイン乱用、コカイン中毒、コカイン離脱、コカイン中毒性せん妄、妄想を伴うコカイン誘発性精神障害、幻覚を伴うコカイン誘発性精神障害、コカイン誘発性気分障害、コカイン誘発性不安障害、コカイン誘発性性機能不全、コカイン誘発性睡眠障害、別途規定されない（NOS）コカイン関連障害、コカイン中毒およびコカイン離脱を含む。

【0183】

幻覚剤関連障害はこれに限定されるわけではないが、幻覚剤依存症、幻覚剤乱用、幻覚剤中毒、幻覚剤離脱、幻覚剤中毒性せん妄、妄想を伴う幻覚剤誘発性精神障害、幻覚を伴う幻覚剤誘発性精神障害、幻覚剤誘発性気分障害、幻覚剤誘発性不安障害、幻覚剤誘発性性機能不全、幻覚剤誘発性睡眠障害、別途規定されない（NOS）幻覚剤関連障害、幻覚剤中毒、および幻覚剤持続性知覚障害（フラッシュバック）を含む。

【0184】

吸入剤関連障害はこれに限定されるわけではないが、吸入剤依存症、吸入剤乱用、吸入剤中毒、吸入剤中毒性せん妄、妄想を伴う吸入剤誘発性精神障害、幻覚を伴う吸入剤誘発性精神障害、吸入剤誘発性不安障害、別途規定されない（NOS）吸入剤関連障害、および吸入剤中毒を含む。

【0185】

オピオイド関連障害はこれに限定されるわけではないが、オピオイド依存症、オピオイド乱用、オピオイド中毒、オピオイド中毒性せん妄、妄想を伴うオピオイド誘発性精神障

害、幻覚を伴うオピオイド誘発性精神障害、オピオイド誘発性不安障害、別途規定されない（NOS）オピオイド関連障害、オピオイド中毒、およびオピオイド離脱を含む。

【0186】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、パーキンソン病およびパーキンソニズムおよびこれに限定されるわけではないが動作緩慢、筋固縮、静止振戦、体位平衡の障害を含むパーキンソン病およびパーキンソニズムに関連する症状を処置または防止するために使用することができる。

【0187】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、全般性不安および重篤な不安およびこれに限定されるわけではないが、不穏、緊張；頻脈；呼吸困難；慢性「神経病性」うつ病を含むうつ病；パニック障害；広場恐怖症および他の特定の恐怖症；摂食障害；および人格障害を含む、不安に関連する症状を処置または防止するために使用することができる。

10

【0188】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが部分てんかん、全般性てんかん、およびこれに限定されるわけではないが単純部分発作、ジャクソン発作、複雑部分（精神運動性）発作、けいれん発作（大発作または強直間代発作）、小発作（アブサンス）およびてんかん重積症を含むてんかんに関連する症状を含むてんかんを処置または防止するために使用することができる。

【0189】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが虚血性卒中および出血性卒中を含む卒中を処置または防止するために使用することができる。

20

【0190】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが乳児けいれん、発熱性発作、およびてんかん発作を含む発作を処置または予防するために使用することができる。

【0191】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが乾燥皮膚によって引き起こされる掻痒、疥癬、皮膚炎、疱疹状皮膚炎、アトピー性皮膚炎、外陰肛門掻痒症、汗疹、虫刺され、シラミ寄生症、接触性皮膚炎、薬剤反応、蕁麻疹、妊娠による蕁麻疹発生、乾癬、扁平苔癬、慢性単純性苔癬、離脱性皮膚炎、毛嚢炎、水疱性類天疱瘡、またはガラス繊維皮膚炎を含む掻痒状態を処置または予防するために使用することができる。

30

【0192】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが妄想型精神分裂病、破瓜型または解体型精神分裂病、緊張型精神分裂病、未分化型精神分裂病、陰性または欠陥サブタイプ精神分裂病、および非欠陥精神分裂病を含む精神分裂病；異常性欲サブタイプ妄想性障害、誇大サブタイプ妄想性障害、嫉妬サブタイプ妄想性障害、被害サブタイプ妄想性障害、および身体性サブタイプ妄想性障害を含む妄想性傷害；および短期精神病を含む精神病を処置または防止するために使用することができる。

【0193】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないがせん妄および痴呆たとえば多発脳梗塞性痴呆、拳闘家痴呆、AIDSによって引き起こされる痴呆、およびアルツハイマー病によって引き起こされる痴呆を含む認知障害を処置または防止するために使用することができる。

40

【0194】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが解離性健忘および解離性遁走を含む記憶障害を処置または防止するために使用することができる。

【0195】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが手術または臓器移植によって引き起こされる限定脳機能、脳への限定血液供給、脊髄損傷、頭部損傷、低

50

酸素症、心停止、または低血糖症を含む限定脳機能を処置または防止するために使用することができる。

【0196】

チアジアゾリルピペラジン化合物はハンチントン舞踏病を処置または防止するために使用することができる。

【0197】

チアジアゾリルピペラジン化合物はALSを処置または防止するために使用することができる。

【0198】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが動脈硬化性網膜症、糖尿病性動脈硬化性網膜症、高血圧性網膜症、非増殖性網膜症、および増殖性網膜症を含む網膜症を処置または防止するために使用することができる。

【0199】

チアジアゾリルピペラジン化合物は筋けいれんを処置または防止するために使用することができる。

【0200】

チアジアゾリルピペラジン化合物は片頭痛を処置または防止するために使用することができる。

【0201】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが悪心嘔吐、空嘔吐（吐気）、および逆流を含む嘔吐を処置または防止するために使用することができる。

【0202】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが遅発性ジスキネジーおよび胆管ジスキネジーを含むジスキネジーを処置または防止するために使用することができる。

【0203】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、これに限定されるわけではないが大うつ病および双極性障害を含むうつ病を処置または防止するために使用することができる。

【0204】

出願人は、チアジアゾリルピペラジン化合物がVR1のアンタゴニストであると考えている。

【0205】

本発明は、VR1を発現できる細胞をチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量に接触させることを含む、細胞中でVR1機能を阻害するための方法にも関する。本方法はin vitroでたとえば、VR1を発現する細胞を選択するためのアッセイとして使用可能であり、したがって疼痛、UI、潰瘍、IBD、またはIBSを処置または防止するのに有用な化合物を選択するアッセイの一部として有用である。本方法は1つの実施形態において、動物中の細胞をチアジアゾリルピペラジン化合物の有効量と接触させることによって、in vivo、動物、ヒトにおいて細胞中のVR1機能を阻害するためにも有用である。1つの実施形態において、本方法は動物の疼痛を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法は動物のUIを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法は動物の潰瘍を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法は動物のIBDを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法は動物のIBSを処置または防止するために有用である。

【0206】

VR1を発現できる細胞を含む組織の例は、これに限定されるわけではないが神経、脳、腎臓、尿路上皮、および膀胱組織を含む。VR1を発現する細胞をアッセイする方法は当分野で周知である。

【0207】

出願人は、チアジアゾリルピペラジン化合物がmGluR5のアンタゴニストであると

10

20

30

40

50

考えている。

【0208】

本発明は、mGluR5を発現できる細胞を、細胞中のmGluR5機能を阻害するのに有効なチアジアゾリルピペラジン化合物の量と接触させることを含む、細胞中のmGluR5機能を阻害する方法にも関する。本方法はin vitroでたとえば、mGluR5を発現する細胞を選択するためのアッセイとして使用可能であり、したがって疼痛、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、搔痒症状、または精神病を処置または防止するのに有効な化合物を選択するアッセイの一部として有用である。本方法は1つの実施形態において、動物の細胞に細胞中のmGluR5機能を阻害するのに有効なチアジアゾリルピペラジン化合物の量と接触させることによって、in vivo、動物、ヒトにおいて細胞中のmGluR5機能を阻害するためにも有用である。1つの実施形態において、本方法はその必要がある動物の疼痛を処置または防止するために有用である。1つの実施形態において、本方法はその必要がある動物の嗜癇障害を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のパーキンソン病を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のパーキンソニズムを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の不安を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の搔痒症状を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の精神病を処置または防止するために有用である。

10

20

【0209】

mGluR5を発現できる細胞の例は、中枢神経系、特に脳、特に側坐核の神経細胞およびグリア細胞である。mGluR5を発現する細胞をアッセイする方法は、当分野で周知である。

【0210】

出願人は、チアジアゾリルピペラジン化合物がmGluR1のアンタゴニストであると考えている。

【0211】

本発明は、mGluR1を発現できる細胞を、細胞中のmGluR1機能を阻害するのに有効なチアジアゾリルピペラジン化合物の量と接触させることを含む、細胞中のmGluR1機能を阻害する方法にも関する。本方法はin vitroでたとえば、mGluR1を発現する細胞を選択するアッセイとして使用可能であり、したがって疼痛、UI、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、搔痒症状、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止するために有効な化合物を選択するアッセイの一部として有用である。本方法は1つの実施形態において、動物の細胞に細胞中のmGluR1機能を阻害するのに有効なチアジアゾリルピペラジン化合物の量と接触させることによって、in vivo、動物、ヒトにおいて細胞中のmGluR1機能を阻害するためにも有用である。1つの実施形態において、本方法はその必要がある動物の疼痛を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のUIを処置または防止するために有用である。1つの実施形態において、本方法はその必要がある動物の嗜癇障害を処置または予防するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のパーキンソン病を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のパーキンソニズムを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の不安を処置または予防するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のてんかんを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の卒中を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の発作を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の搔痒症状を

30

40

50

処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の精神病を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の認知障害を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の記憶障害を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の限定脳機能を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のハンチントン舞蹈病を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のALSを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の痴呆を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の網膜症を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の筋けいれんを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の片頭痛を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物の嘔吐を処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のジスキネジーを処置または防止するために有用である。別の実施形態において、本方法はその必要がある動物のうつ病を処置または防止するために有用である。

10

【0212】

mGluR1を発現できる細胞の例は、これに限定されるわけではないが小脳プルキニエ神経細胞、プルキニエ細胞体（点状）、小脳の有棘細胞（cells of spinne(s)）；嗅球糸球体のニューロンおよびneurophil cells；大脳皮質の表層；海馬細胞；視床細胞；上丘細胞；および三叉神経脊髄路核細胞を含む。mGluR1を発現する細胞をアッセイする方法は、当分野で周知である。

20

【0213】

4. 6. 1 治療／予防

本発明の投与および組成物

チアジアゾリルピペラジン化合物はその活性により、動物およびヒトの薬剤で好都合に有用である。上述したようにチアジアゾリルピペラジン化合物は、その必要がある動物において疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癆障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞蹈病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止するために有用である。

30

【0214】

動物に投与する場合、チアジアゾリルピペラジン化合物は薬学的に許容される担体または賦形剤を含む組成物の成分として投与される。チアジアゾリルピペラジン化合物を含む本組成物は、経口投与できる。本発明のチアジアゾリルピペラジン化合物は、他のどの好都合な経路によっても、たとえば輸液またはボラス注入法によって、上皮および皮膚粘膜内張り（たとえば経口、直腸、および腸粘膜など）を通じた吸収によって投与することが可能であり、別の生物活性剤とともに投与することができる。投与は全身的でも局所的でもよい。各種の送達系たとえばリポソーム、微粒子、マイクロカプセル、カプセルなどへのカプセル化が既知であり、チアジアゾリルピペラジン化合物の投与に使用することができる。

40

【0215】

投与方法はこれに限定されるわけではないが、皮内、筋肉内、腹腔内、静脈内、皮下、鼻腔内、硬膜外、経口、舌下、大脳内、膈内、経皮、直腸、吸引、または局所、特に耳、鼻、目、または皮膚を含む。投与方式は、医師の裁量に委ねられる。大半の例では、投与はチアジアゾリルピペラジン化合物の血流中への放出を引き起こす。

【0216】

具体的な実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物を局所投与することが望ましい。これはたとえば、制限目的ではなく、手術中の局所輸液、たとえば手術後の創傷

50

包帯と併せた局所使用によって、注射によって、カテーテルによって、座薬または浣腸によって、またはインプラントであって、膜たとえば *silastic* 膜、または繊維を含む多孔性、非孔性、またはゼラチン材料であるインプラントによって、実施することができる。

【0217】

ある実施形態において、脳室内、くも膜下腔内、および硬膜外注射、ならびに浣腸を含む任意の適した経路によって、チアジアゾリルピペラジン化合物を中枢神経系または胃腸管に導入することが望ましい。脳室内注射は、たとえばリザーバー、たとえば *Ommaya* リザーバーに取付けた脳室内カテーテルによって促進することができる。

【0218】

肺投与も、たとえば吸入器または噴霧器、エアゾール剤による処方を用いて、あるいはフルオロカーボンまたは合成肺表面活性剤中での灌流によって利用できる。ある実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は従来のバインダーおよび賦形剤たとえばトリグリセリドを用いて、座薬として処方することができる。

【0219】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は小胞で、特にリポソームで送達することができる (*Langer, Science* 249:1527-1533(1990)および *Treat* ら., *Liposomes in the Therapy of Infectious Disease and Cancer* 317-327 and 353-365(1989)を参照)。

【0220】

なお別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は制御放出系または持続放出系で送達することができる(たとえば *Goodson, in Medical Applications of Controlled Release, supra, vol. 2, pp. 115-138(1984)*を参照)。*Langer, Science* 249:1527-1533(1990)による総説で述べられている他の制御または持続放出系を使用することができる。1つの実施形態において、ポンプを使用できる (*Langer, Science* 249:1527-1533(1990); *Sefton, CRC Crit. Ref. Biomed. Eng.* 14:201(1987); *Buchwald* ら., *Surgery* 88:507(1980); および *Saudek* ら., *N. Engl. J. Med.* 321:574(1989))。別の実施形態において、ポリマー材料を使用できる (*Medical Applications of Controlled Release* (Langer and Wise eds., 1974); *Controlled Drug Bioavailability, Drug Product Design and Performance* (Smolen and Ball eds., 1984); *Ranger and Peppas, J. Macromol. Sci. Rev. Macromol. Chem.* 23:61(1983); *Levy* ら., *Science* 228:190(1985); *Durinn* ら., *Ann. Neurol.* 25:351(1989); および *Howard* ら., *J. Neurosurg.* 71:105(1989)を参照)。また別の実施形態において、制御または持続放出系は、チアジアゾリルピペラジン化合物の標的、たとえば脊柱、脳、または胃腸管の近くに配置することができ、それゆえ全身用量の一部のみが必要である。

【0221】

本組成物は場合により、動物への適正な投与のための形を供給するために、薬学的に許容される賦形剤の適切な量を含むことができる。

【0222】

そのような薬学的賦形剤は液体、たとえば石油、動物、植物または合成起源のものを含む水および油、たとえばラッカセイ油、ダイズ油、鉱油、ゴマ油などでもよい。薬学的賦形剤は、生理的食塩水、アラビアゴム、ゼラチン、デンプンペースト、タルク、ケラチン、コロイド状シリカ、尿素などでもよい。加えて、補助剤、安定剤、増粘剤、潤滑剤、および着色剤を使用することができる。1つの実施形態において、薬学的に許容される賦形剤は、動物に投与される場合に滅菌されている。チアジアゾリルピペラジン化合物が静脈内投与される場合、水は特に有用な賦形剤である。生理的食塩水および水性デキストロスおよびグリセロール溶液も、特に注射用溶液の液体賦形剤として利用できる。適切な薬学的賦形剤は、デンプン、グルコース、ラクトース、スクロース、ゼラチン、麦芽、コメ、小麦粉、チョコレート、シリカゲル、ナトリウムステアレート、グリセロールモノステアレート、タルク、ナトリウムクロライド、乾燥スキムミルク、グリセロール、プロピレン、

10

20

30

40

50

グリコール、水、エタノールなども含む。本組成物は望ましい場合、少量の湿潤剤または乳化剤、またはpH緩衝剤も含有することができる。

【0223】

本組成物は、溶液、懸濁物、エマルジョン、錠剤、丸薬、ペレット、カプセル、液体を含有するカプセル、粉末、持続放出調合物、座薬、エマルジョン、エアゾール、スプレー、懸濁物、または使用に適切な他の形を取ることができる。1つの実施形態において、組成物はカプセルの形である（たとえば米国特許第5,698,155号を参照）。適切な薬学的賦形剤の他の例は、参照して本明細書に組み込まれる、Remington's Pharmaceutical Sciences 1447-1676(Alfonso R. Gennaro ed.,19th ed.1995)に述べられている。

【0224】

1つの実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は、ヒトへの経口投与に適した組成物として日常手順に従って処方される。経口送達用の組成物はたとえば、錠剤、菱形錠、水性または油性懸濁物、顆粒、粉末、エマルジョン、カプセル、シロップ、またはエリキシルの形でありうる。経口投与組成物は、薬学的に嗜好性のよい調製物を提供するために、1以上の薬剤たとえば、甘味料たとえばフルクトース、アスパルテムまたはサッカリン；着色料たとえばハッカ油、ウィンターグリーン油、またはチェリー；着色剤；および保存剤を含有することができる。その上、錠剤または丸薬形の場合、胃腸管での崩壊および吸収を遅延させ、それによって長期間にわたって持続作用を提供するために、組成物をコーティングすることができる。浸透圧活性駆動化合物を包囲する選択的透過膜も、経口投与組成物に適している。これらの後者のプラットフォームでは、カプセルを包囲する環境からの流体は、駆動化合物によって吸収され、駆動化合物は膨潤して、開口を通じて薬剤または薬剤組成物を排出する。これらの送達プラットフォームは、即時放出調合物の急降下する特性とは対照的に、本質的にゼロ次送達特性を提供することができる。時間遅延物質たとえばグリセロールモノステアレートまたはグリセロールステアレートも使用できる。経口組成物は標準賦形剤たとえばマンニトール、ラクトース、デンプン、マグネシウムステアレート、サッカリンナトリウム、セルロース、およびマグネシウムカーボネートを含むことができる。1つの実施形態において、賦形剤は薬学級である。

【0225】

別の実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は静脈内投与用に処方することができる。通例、静脈内投与の組成物は、滅菌等張性水性緩衝液を含む。適切な場合、組成物は可溶化剤も含むことができる。静脈内投与用の組成物は場合により、注射部位の疼痛を少なくするために、局所麻酔薬たとえばリドカインを含むことができる。一般に、成分は単位剤形中に個別にあるいは共に混合されて、たとえば活性成分の量を表示した密封容器たとえばアンプルまたはサシェ(sachet)中の凍結乾燥粉末または無水濃縮物として供給される。チアジアゾリルピペラジン化合物が輸液によって投与される場合、それらはたとえば滅菌薬学級水または生理的食塩水を含有する輸液ビンを用いて投与することができる。チアジアゾリルピペラジン化合物が注射によって投与される場合、投与の前に成分を混合できるように、注射用滅菌水または生理的食塩水のアンプルを供給することができる。

【0226】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、制御放出または持続放出手段によってまたは当業者に周知の送達器具によって投与することができる。例はこれに限定されるわけではないが、それぞれが参照して本明細書に組み込まれる、米国特許第3,845,770号；第3,916,899号；第3,536,809号；第3,598,123号；第4,008,719号；第5,674,533号；第5,059,595号；第5,591,767号；第5,120,548号；第5,073,543号；第5,639,476号；第5,354,556号；および第5,733,566号に述べられているものを含む。そのような剤形は、各種の割合で所望の放出特性を提供するために、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、他のポリマーマトリクス、ゲル、透過膜、浸透系、多層コーティング、微粒子、リポソーム、マイクロスフィア、またはその併用を用いた1以上の活性

10

20

30

40

50

成分の制御または持続放出を提供するために使用できる。本明細書で述べたものを含め、当業者に既知の適切な制御または持続放出調合物は、本発明の活性成分との使用のために、ただちに選択することができる。本発明はそれゆえ、経口投与に適した単一の単位剤形、たとえばこれに限定されるわけではないが、制御または持続放出に適した錠剤、カプセル、ゲルカプ (gel caps)、およびカプレットを含む。

【0227】

制御または持続放出医薬組成物は、その非制御または非持続対照物によって達成される療法に勝る改良薬剤療法の共通目標を持つことができる。1つの実施形態において、制御または持続放出組成物は、最少量の時間内に症状を治癒または抑制するためのチアジアゾリルピペラジン化合物の最少量を含む。制御または持続放出組成物の利点は、薬剤の拡張活性、投薬頻度の低下、および患者の服薬遵守の向上を含む。加えて、制御または持続放出組成物は好ましくは、作用または他の特性たとえばチアジアゾリルピペラジン化合物の血中レベルの開始時間に影響を及ぼすことが可能であり、それゆえ有害な副作用の発生を低減することができる。

10

【0228】

制御または持続放出組成物は、所望の治療または予防効果を即座に生じるチアジアゾリルピペラジン化合物の量を最初に放出し、長期間にわたって治療または予防効果のこのレベルを維持するために、チアジアゾリルピペラジン化合物の他の量を徐々にそして連続的に放出することができる。体内でチアジアゾリルピペラジン化合物の一定レベルを維持するために、チアジアゾリルピペラジン化合物は、代謝および体から排出されるチアジアゾリルピペラジン化合物の量を置換する速度にて剤形から放出されることが可能である。活性成分の制御または持続放出は、これに限定されるわけではないが、pH変化、温度変化、酵素の濃度または可用性、水の濃度または可用性、あるいは他の生理的条件または化合物を含む各種の条件によって刺激することができる。

20

【0229】

疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、搔痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病の処置または防止に有効であるチアジアゾリルピペラジン化合物の量は、標準技法によって決定することができる。加えてin vitroまたはin vivoアッセイは場合により、最適用量範囲を突き止めるために利用することができる。利用される正確な用量は、投与経路、および処置される症状の重症度によっても変わり、たとえば公表されている臨床研究を考慮して医師の判断および各患者の状況に従って決定すべきである。しかしながら適切な有効投薬量は、それらは通例約100mg以下であるが、4時間ごとに約10マイクログラム〜約2500ミリグラムの範囲である。1つの実施形態において、有効投薬量は約4時間ごとにチアジアゾリルピペラジン化合物約0.01ミリグラム〜約100ミリグラム、別の実施例では約4時間ごとに約0.020ミリグラム〜約50ミリグラムであり、そして別の実施形態において約4時間ごとに約0.025ミリグラム〜約20ミリグラムの範囲である。本明細書で述べる有効投薬量は、投与される総量を指す；すなわち1を超えるチアジアゾリルピペラジン化合物が投与される場合、有効投薬量は投与される総量に相当する。

30

40

【0230】

VR1、mGluR5またはmGluR1を発現できる細胞をin vitroでチアジアゾリルピペラジン化合物と接触させた場合、細胞中の受容体機能を阻害するのに有効な量は通例、薬学的に許容される担体または賦形剤の溶液または懸濁物の、約0.01 μ g/L〜約5mg/L、1つの実施形態において約0.01 μ g/L〜約2.5mg/L、別の実施形態において約0.01 μ g/L〜約0.5mg/L、および別の実施形態において約0.01 μ g/L〜約0.25mg/Lの範囲となるであろう。1つの実施形態において、溶液または懸濁物の体積は約1 μ L〜約1mLである。別の実施形態において、溶液または懸濁物の体積は約200 μ Lである。

50

【0231】

VR1、mGluR5またはmGluR1を発現できる細胞をin vivoでチアジアゾリルピペラジン化合物と接触させた場合、細胞中の受容体機能を阻害するのに有効な量は通例、1日あたり約0.01mg〜約100mg/kg体重、1つの実施形態において1日あたり約0.1mg〜約50mg/kg体重、および別の実施形態において1日あたり約1mg〜約20mg/kg体重の範囲となるであろう。

【0232】

チアジアゾリルピペラジン化合物は、ヒトでの使用前に所望の治療または予防活性についてin vitroまたはin vivoでアッセイすることができる。動物モデル系は、安全性および有効性を証明するために使用できる。

【0233】

疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を、その必要がある動物において処置または防止するための本方法は、チアジアゾリルピペラジン化合物を投与される動物に別の治療剤を投与することをさらに含むことができる。1つの実施形態において、他の治療剤は有効量で投与される。

【0234】

VR1を発現できる細胞中でVR1機能を阻害するための本方法は、細胞を別の治療剤の有効量と接触させることをさらに含むことができる。

【0235】

mGluR5を発現できる細胞中でmGluR5機能を阻害するための本方法は、細胞を別の治療剤の有効量と接触させることをさらに含むことができる。

【0236】

mGluR1を発現できる細胞中でmGluR1機能を阻害するための本方法は、細胞を別の治療剤の有効量と接触させることをさらに含むことができる。

【0237】

他の治療剤はこれに限定されるわけではないが、オピオイドアゴニスト、非オピオイド鎮痛剤、非ステロイド性抗炎症剤、片頭痛薬、Cox-1阻害剤、制吐剤、 β -アドレナリンブロッカー、抗けいれん薬、抗うつ剤、Ca²⁺チャネルブロッカー、抗癌剤、UIを処置または防止するための薬剤、潰瘍を処置または防止するための薬剤、IBDを処置または防止するための薬剤、IBSを処置または防止するための薬剤、嗜癇障害を処置するための薬剤、パーキンソン病およびパーキンソニズムを処置するための薬剤、不安を処置するための薬剤、てんかんを処置するための薬剤、卒中を処置するための薬剤、発作を処置するための薬剤、掻痒症状を処置するための薬剤、精神病を処置するための薬剤、ハンチントン舞踏病を処置するための薬剤、ALSを処置するための薬剤、認知障害を処置するための薬剤、片頭痛を処置するための薬剤、嘔吐を処置するための薬剤、ジスキネジーを処置するための薬剤、またはうつ病を処置するための薬剤、およびその混合物を含む。

【0238】

他の治療剤の有効量は当業者に周知である。しかしながら他の治療剤の最適有効量範囲を決定することは、当業者の十分範囲内である。別の治療剤が動物に投与される本発明の1つの実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量は、他の治療剤が投与されない場合のその有効量よりも少ない。この場合、理論に縛られることなく、チアジアゾリルピペラジン化合物および他の治療剤は、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止するために相乗効果的に作用すると考えられる。

【0239】

有用なオピオイドアゴニストの例は、これに限定されるわけではないがアルフェンタニル、ア ril プロジン、アルファプロジン、アニレリジン、ベンジルモルヒネ、ベジトラミド、ブプレノルフィン、ブトルファノール、クロニタゼン、コデイン、デソモルヒネ、デキストロモラミド、デゾシン、ジアンプロミド、ジアモルホン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、ジメノキサドール、ジメフェブタノール、ジメチルチアンブテン、ジオキサフェチルブチラート、ジピパノン、エプタゾシン、エトヘプタジン、エチルメチルチアンブテン、エチルモルヒネ、エトニタゼンフェンタニル、ヘロイン、ヒドロコドン、ヒドロモルホン、ヒドロキシペチジン、イソメタドン、ケトベミドン、レボルファノール、レボフェナシルモルファン、ロフェンタニル、メペリジン、メプタジノール、メタゾシン、メタドン、メトポン、モルヒネ、ミロフィン、ナルブフィン、ナルセイン、ニコモルヒネ、ノルレボルファノール、ノルメタドン、ナロルフィン、ノルモルヒネ、ノルピパノン、オピウム、オキシコドン、オキシモルホン、パパベレタム、ペンタゾシン、フェナドキソン、フェノモルファン、フェナゾシン、フェノペリジン、ピミノジン、ピリトラミド、プロヘプタジン、プロメドール、プロペリジン、プロピラム、プロボキシフェン、サフェンタニル、チリジン、トラマドール、その薬学的に許容される塩、およびその混合物を含む。

10

【0240】

ある実施形態において、オピオイドアゴニストはコデイン、ヒドロモルホン、ヒドロコドン、オキシコドン、ジヒドロコデイン、ジヒドロモルヒネ、モルヒネ、トラマドール、オキシモルホン、その薬学的に許容される塩、およびその混合物から選択される。

20

【0241】

有用な非オピオイド鎮痛剤の例は、非ステロイド性抗炎症剤、たとえばアスピリン、イブプロフェン、ジクロフェナク、ナプロキセン、ベノキサプロフェン、フルルビプロフェン、フェノプロフェン、フルブフェン、ケトプロフェン、インドプロフェン、ピロプロフェン、カルプロフェン、オキサプロジン、プラモプロフェン、ムロプロフェン、トリオキサプロフェン、スプロフェン、アミノプロフェン、チアプロフェン酸、フルプロフェン、ブクロキシ酸 (bucloxic acid)、インドメタシン、スリンダク、トルメチン、ゾメピラク、チオピナク、ジドメタシン、アセメタシン、フェンチアザク、クリダナク、オキスピナク (oxpinac)、メフェナム酸、メクロフェナム酸、フルフェナム酸、ニフルム酸、トルフェナム酸、ジフルリサル (diflurisal)、フルフェニサル (flufenisal)、ピロキシカム、スドキシカム (sudoxicam)、イソキシカム (isoxicam)、およびその薬学的に許容される塩、およびその混合物を含む。他の適切な非オピオイド鎮痛剤は以下の、非制限的な化学級の鎮痛剤、解熱剤、非ステロイド性抗炎症薬：アスピリン、ナトリウムサリチレート、コリンマグネシウムトリサリチレート、サルサレート、ジフルニサル、サリチルサリチル酸、スルファサラジン、およびオルサラジンを含むサリチル酸誘導体；アセトアミノフェンおよびフェナセチンを含むパラアミノフェノール誘導体；インドメタシン、スリンダク、およびエトドラクを含むインドールおよびインデン酢酸；トルメチン、ジクロフェナク、およびケトロラクを含むヘテロアリール酢酸；メフェナム酸およびメクロフェナム酸を含む（フェナメート）アントラニル酸；オキシカム（ピロキシカム、テノキシカム）、およびピラゾリジンジオン（フェニルブタゾン、オキシフェンタルタゾン）を含むエノール酸；ならびにナブメトンを含むアルカノンを含む。NSAIDのさらに詳細な説明は、参照によりその全体が本明細書に組み入れられている、Paul A. Insel, Analgesic-Antipyretic and Anti-inflammatory Agents and Drugs Employed in the Treatment of Gout, in Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics 617-57 (Perry B. Molinoff and Raymond W. Ruddon eds., 9th ed 1996) and Glen R. Hanson, Analgesic, Antipyretic and Anti-Inflammatory Drugs in Remington: The Science and Practice of Pharmacy Vol II 1196-1221 (A.R. Gennaro ed. 19th ed. 1995)を参照。

30

40

【0242】

50

有用なCox-II阻害剤および5-リボキシゲナーゼ阻害剤の例は、その併用とともに、参照によりその全体が本明細書に組み入れられている米国特許第6,136,839号に述べられている。有用なCox-II阻害剤の例は、これに限定されるわけではないがロフェコキシブおよびセレコキシブを含む。

【0243】

有用な片頭痛薬は、これに限定されるわけではないがアルピロプリド、ジヒドロエルゴタミン、ドラセトロン、エルゴコルニン、エルゴコルニニン、エルゴクリプチン、エルゴット、エルゴタミン、フルメドロキソンアセテート、フォナジン、リスリド、ロメリジン、メチセルギドオキセトロン、ピゾチリン (pizotiline)、およびその混合物を含む。

10

【0244】

他の治療剤も、チアジアゾリルピペラジン化合物の潜在的な副作用を低減するために有用な薬剤でありうる。たとえば他の治療剤は、制吐剤でありうる。有用な制吐剤の例は、これに限定されるわけではないが、メトクロプロミド、ドンペリドン、プロクロルペラジン、プロメタジン、クロルプロマジン、トリメトベンザミド、オンダンセトロン、グラニセトロン、ヒドロキシジン、アセチルロイシンモノエタノールアミン、アリザプリド、アザセトロン、ベンズキナミド、ビエタナウチン (bietanautine)、プロモプリド、プクリジン、クレボプリド、シクリジン、ジメンヒドリネート、ジフェニドール、ドラセトロン、メクリジン、メタラタール、メトピマジン、ナビロン、オキシペルンジル (oxyperrydyl)、ピパマジン、スコボラミン、スルピリド、テトラヒドロカンナビノール、チエチルペラジン、チオプロペラジン、トロピセトロン、およびその混合物を含む。

20

【0245】

有用な β -アドレナリンブロッカーの例は、これに限定されるわけではないがアセプトロール、アルプレノロール、アモスラボル (amosulabол)、アロチノロール、アテノロール、ベフノロール、ベタキソロール、ベバントロール、ビソプロロール、ボピンドロール、ブクモロール、ブフェトロール、ブフラロール、ブニトロロール、ブプラノロール、ブチドリンヒドロクロライド、ブトフィロロール (butofilolol)、カラゾロール、カルテオロール、カルベジロール、セリプロロール、セタモロール、クロラノロール (cloranolol)、ジレバロール、エパノロール、エスモロール、インデノロール、ラベタロール、レボブノロール、メピンドロール、メチプラノロール、メトプロロール、モプロロール、ナドロロール、ナドキシソロール、ネビバロール、ニフェナロール、ニブラジロール、オクスプレノロール、ペンブトロロール、ピンドロール、プラクトロール、プロネタロール (pronethalmol)、プロプラノロール、ソタロール、スルフィナロール、タリノロール、テルタトロロール、チリソロール、チモロール、トリプロロール、およびキシベノロール (xibanolol) を含む。

30

【0246】

抗けいれん薬の例は、これに限定されるわけではないがアセチルフェネツリド、アルプトイン、アロキシドン、アミノグルテチミド、4-アミノ-3-ヒドロキシ酪酸、アトロラクトアミド (atrolactamide)、ベクルアミド (beclamide)、ブルアメート (buramate)、カルシウムプロミド、カルバマゼピン、シンロミド (cinromide)、クロメチアゾール、クロナゼパム、デシメミド (decimecide)、ジエタジオン (diethadione)、ジメタジオン、ドキシニトロイン (doxennitroin)、エテロバルブ (eterobarb)、エタジオン (ethadione)、エトスクシミド、エトトイン、フェルバメート、フルオレソン、ガバペンチン、5-ヒドロキシトリプトファン、ラモトリジン、マグネシウムプロミド、マグネシウムサルフェート、メフェニトイン、メフォバルビタール、メタルビタール、メトトイン、メトスクシミド、5-メチル-5-(3-フェナントリル)-ヒダントイン、3-メチル-5-フェニルヒダントイン、ナルコバルビタール、ニメタゼパム、ニトラゼパム、オキシカルバゼピン、パラメタジオン、フェナセミド、フェネタルビタール (phe

40

50

netharbital)、フェネツリド (pheneturide)、フェノバルビタール、フェンスクシミド、フェニルメチルバルビツール酸、フェニトイン、フェテニレートナトリウム、カリウムプロミド、プロガバリン、プリミドン、プロガビド、ナトリウムプロミド、ソラナム、ストロンチウムプロミド、スクロフェニド、スルチアム、テトラントイン (tetranotoin)、チアガビン、トピルアメート (topiramate)、トリメタジオン、バルプロ酸、バルプロミド、ビガバトリン (vigabatrin)、およびゾニスアミドを含む。

【0247】

有用な抗うつ薬の例は、これに限定されるわけではないが、ビネダリン、カロキサゾン (caroxazone)、シタロプラム、ジメタザン (dimethazan)、フェンカミン、インダルピン、インデロキサジンヒドロクロライド、ネフォパム、ノミフェンシン、オキシトリプタン、オキシペルチン、パロキセチン、セルトラリン、チアゼシム、トラゾドン、ベンモキシシン (benmoxine)、イプロクロジド (iproclozide)、イプロニアジド、イソカルボキサジド、ニアラミド、オクタモキシシン (octamoxin)、フェネルジン、コチニン、ロリシプリン (rolincyprine)、ロリプラム、マプロチリン、メトラリンドール (metralindole)、ミアンセリン、ミルタゼピン、アジナゾラム、アミトリプチリン、アミトリプチリンオキシド、アモキサピン、ブトリプチリン、クロミプラミン、デメキシプチリン (demexiptiline)、デシプラミン、ジベンゼピン、ジメタクリン、ドチエピン、ドキセピン、フルアシジン (fluacizine)、イミプラミン、イミプラミンN-オキシド、イプリンドール (iprindole)、ロフェプラミン、メリトラセン、メタプラミン、ノルトリプチリン、ノキシプチリン (noxiptilin)、オピプラモール、ピゾチリン、プロピゼピン (propizepine)、プロトリプチリン、キノプラミン (quinupramine)、チアネプチン、トリミプラミン、アドラフィニル、ペナクチジン、ブプロピオン、ブトアセチン (butacetin)、ジオキサドロール (dioxadrol)、デュロキセチン、エトペリドン、フェバルマート、フェモキセチン (femoxetine)、フェンペンタジオール、フルオキセチン、フルボキサミン、ヘマトボルフィリン、ヒペリシン、レボファセトペラン、メジホキサミン (medifoxamine)、ミルナシプラン、ミナプリン、モクロベミド、ネファゾドン、オキサフロザン (oxaflozane)、ピベラリン (piberaline)、プロリンテン、ピリスクスデアノール (pyrisuccideanol)、リタンセリン、ロキシンドール (roxindole)、ルビジウムクロライド、スルピリド、タンドスピロン、トザリノン (thozalinone)、トフェナシン、トロキサトン、トランシルプロミン、L-トリプトファン、ベンラファクシン (venlafaxine)、ビロキサジン (viloxazine)、およびジメリジンを含む。

【0248】

有用なCa²⁺チャネルブロッカーの例は、これに限定されるわけではないが、ベプリジル、クレンチアゼム、ジルチアゼム、フェンジリン (fendiline)、ガロパミル、ミベフラジル、プレニルアミン、セモチアジル、テロジリン、ベラパミル、アムロジピン、アラニジピン、バルニジピン、ベニジピン、シルニジピン、エホニジピン、エルゴジピン、フェロジピン、イスラジピン、ラシジピン、レルカニジピン、マニジピン、ニカルジピン、ニフェジピン、ニルバジピン、ニモジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、シンナリジン、フルナリジン、リドフラジン、ロメリジン、ベンシクレン、エタフェノン、ファントファロン (fantofarone)、およびベルヘキシリンを含む。

【0249】

有用な抗癌剤の例は、これに限定されるわけではないが、アシビシン (acivicin)、アクラルビシン、アコダゾール (acodazole) ヒドロクロライド、アクロニン、アドゼレシン、アルデスロイキン、アルトレタミン、アンボマイシン (ambomycin)、アメタントロン (ametantrone) アセテート、アミノグルテチミド、アムサクリン、アナストロゾール、アントラマイシン (anthramycin)、

アスパラギナーゼ、アスペルリン (asperlin)、アザシチジン、アゼテパ (azetepa)、アゾトマイシン (azotomycin)、バチマスタト (batimastat)、ベンゾデパ (benzodepa)、ビカルタミド、ビスアントレンヒドロクロライド、ビスナフィド (bisnafide) ジメシレート、ビゼレシン、ブレオマイシンサルフェート、ブレキナル (brequinar) ナトリウム、プロピリミン、プスルファン、カクチノマイシン、カルステロン、カラセミド (caracemide)、カルベチマ (carbetimer)、カルボプラチン、カルムスチン、カルビシン (carubicin) ヒドロクロライド、カルゼレシン (carzelesin)、セデフィンゴール (cedefingol)、クロラムブシル、シロレマイシン (cirolemycin)、シスプラチン、クラドリピン、クリスナトール (crisnatol) メシレート、シクロホスファミド、シタラビン、ダカルバジン、ダクチノマイシン、ダウノルビシンヒドロクロライド、デシタビン (decitabine)、デキソルマプラチン (dexormaplatin)、デザグアニン (dezaguanine)、デザグアニン (dezaguanine) メシレート、ジアジクオン (diaziquone)、ドセタキセル、ドキシソルビシン、ドキシソルビシンヒドロクロライド、ドロロキシフェン、ドロロキシフェンシトレート、ドロモスタノロンプロピオネート、ズアゾマイシン (duazomycin)、エダトレキセート、エフロルニチンヒドロクロライド、エルサミトルシン (elsamitrucin)、エンロプラチン、エンプロメート (enpromate)、エピプロピジン (epipropidine)、エピルビシン (epirubicin) ヒドロクロライド、エルプロゾール (erbulozole)、エソルビシン (esorubicin) ヒドロクロライド、エストラムスチン、エストラムスチンホスフェートナトリウム、エタニダゾール、エトボシド、エトボシドホスフェート、エトプリン、ファドロゾールヒドロクロライド、ファザラビン、フェンレチニド (fenretinide)、フロクスウリジン、フルダラビンホスフェート、フルオロウラシル、フルロシタビン (flurocitabine)、ホスキドン (fosquidone)、ホストリエシン (fostriecin) ナトリウム、ゲムシタビン、ゲムシタビンヒドロクロライド、ヒドロキシウレア、イダルビシン (idarubicin) ヒドロクロライド、イホスファミド、イルモホシン (ilmofosine)、インターロイキン I I (組換えインターロイキン I I または r I I 2 を含む)、インターフェロン アルファ-2 a、インターフェロン アルファ-2 b、インターフェロン アルファ-n 1、インターフェロン アルファ-n 3、インターフェロン ベーター I a、インターフェロン ガンマー I b、イプロプラチン、イリノテカンヒドロクロライド、ランレオチドアセテート、レトロゾール、ロイプロリドアセテート、リアロゾールヒドロクロライド、ロメトレキソール (lometrexol) ナトリウム、ロムスチン、ロソキサントロン (losoxantnone) ヒドロクロライド、マソプロコール (masoprocol)、メイタンシン、メクロルエタミンヒドロクロライド、メゲストロールアセテート、メレンゲストロールアセテート、メルファラン、メノガリル、メルカプトプリン、メトトレキサート、メトトレキサートナトリウム、メトプリン、メツレデパ (meturedepa)、ミチンドミド (mittindomide)、ミトカルシン、ミトクロミン、ミトギリル (mitogillil) 、ミトマルシン (mitomalicin)、ミトマイシン、ミトスペル (mitosper)、ミトタン、ミトキサントロンヒドロクロライド、マイコフェノール酸、ノコダゾール、ノガラマイシン、オルマプラチン、オキシスラン (oxisuran)、パクリタキセル、ペガスパルガーゼ (pegaspargase)、ペリオマイシン、ペンタムスチン、ペプロマイシンサルフェート、ペルホスファミド (perfosfamide)、ピボプロマン、ピボスルファン (piposulfan)、ピロキサントロンヒドロクロライド、プリカマイシン、プロメステン、ポルフィマーナトリウム、ポルフィロマイシン、プレドニムスチン、プロカルバジンヒドロクロライド、ピューロマイシン、ピューロマイシンヒドロクロライド、ピラゾフリン、リボプリン、ログレチミド (rogletimide)、サフィンゴール (safingol)、サフィンゴール (safingol) ヒドロクロライド、セムスチン、シムトラゼン (simtrazene)、

10

20

30

40

50

スパルホセート (sparfosate) ナトリウム、スパルソマイシン、スピロゲルマニウムヒドロキシクロリド、スピロムスチン、スピロプラチン、ストレプトニグリン、ストレプトゾトシン、スロフェヌル (sulofenur)、タリソマイシン、テコガランナトリウム、テガフル、テロキサントロンヒドロクロライド、テモポルフィン、テニボシド、テルオキシロン (teroxirone)、テストラクトン、チアミプリン (thiamiprine)、チオグアニン、チオテパ、チアゾプリン、チラパザミン、トレミフェンシトレート、トレストロンアセテート、トリシリピン (tricyribine) ホスフェート、トリメトレキセート、トリメトレキセートグルクロネート、トリプトレリン、ツプロゾール (tubulozole) ヒドロクロライド、ウラシルマスタード、ウレデバ、バプレオチド (vapreotide)、ベルテポルフィン、ビンブラスチンサルフェート、ビンクリスチンサルフェート、ビンデシン、ビンデシンサルフェート、ビネピジン (vinepidine) サルフェート、ビングリシネートサルフェート、ビンロイロシン (vinleurosine) サルフェート、ビノレルビンタートレート、ビンロシジン (vinrosidine) サルフェート、ビンゾリジン (vinzolidine) サルフェート、ボロゾール、ゼニプラチン、ジノスタチン、ゾルビシンヒドロクロライドを含む。

10

【0250】

他の抗癌薬の例は、これに限定されるわけではないが、20-エビー1、25-ジヒドロキシビタミンD3；5-エチニルウラシル；アピラテロン；アクラルビシン；アシルフルベン；アデシペノール；アドゼレシン；アルデスロイキン；ALL-TKアンタゴニスト；アルトレタミン；アンバムスチン (ambamustine)；アミドクス (amidox)；アミフォスチン；アミノレブリン酸；アムルビシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラフォリド；血管形成阻害剤；アンタゴニストD；アンタゴニストG；アンタレリクス (antarelix)；抗背側化形態形成タンパク質-1；抗アンドロゲン、前立腺癌；抗エストロゲン；抗ネオプラストン；アンチセンスオリゴヌクレオチド；アフィジコリングリシネート；アポトーシス遺伝子調節剤 (modulator)；アポトーシスレギュレータ；アプリン酸；ara-CDP-DL-PTBA；アルギニンデアミナーゼ；アスラクリン (asulacrine)；アタメステン；アトリムスチン；アキシナスタチン (axinastatin) 1；アキシナスタチン (axinastatin) 2；アキシナスタチン (axinastatin) 3；アザセトロン；アザトキシン (azatoxin)；アザチロシン；バッカチンIII誘導体；バラノール (balanol)；バチマスタット (batimastat)；BCR/ABLアンタゴニスト；ベンゾクロリン；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータラクタム誘導体；ベータアレシン (alethine)；ベータクラマイシンB；ベツリン酸；bFGF阻害剤；ビカルタミド；ビスアントレン；ビスアジリジニルスペルミン (bisaziridinyispermine)；ビスナフィド (bisnafide)；ビストラテン (bistratene) A；ビゼレシン；ブレフレート (breflate)；プロピリミン；ブドチテン；ブチオニンスルホキシミン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン誘導体；カナリボックスIL-2；カペシタビン；カルボキサミド-アミノトリアゾール；カルボキシアミドトリアゾール；CaRest M3；CAR N 700；軟骨由来阻害剤；カルゼレシン (carzelesin)；カゼインキナーゼ阻害剤 (ICOS)；カスチノスペルミン；セクロピンB；セトロレリクス；クロリン；クロロキノキサリンスルホンアミド；シカプロスト；シス-ポルフィリン；クラドリピン；クロミフェン類似物質；クロトリマゾール；コリスマイシン (collismycin) A；コリスマイシン (collismycin) B；コンプレタスタチンA4；コンプレタスタチン類似物質；コナゲニン；クランベシジン (crambescidin) 816；クリスナトール (crisnatol)；クリプトフィシン (cryptophycin) 8；クリプトフィシン (cryptophycin) A誘導体；キュラシンA；シクロペンタントラキノン；シクロプラタム (cycloplata)；シペマイシン (cypemycin)；シタラビンオクホスファート；細胞溶解因子；シトスタチン；

20

30

40

50

ダクリキシマブ (dacliciximab) ; デシタビン (decitabine) ; デヒ
 ドロジデムニン (dehydrodidemnin) B ; デスロレリン (deslore
 line) ; デキサメタゾン ; デキシホスファミド (dexifosfamide) ; デキ
 スラゾキサン (dexrazoxane) ; デキスベラパミル (dexverapamil) ; ジ
 アジクオン (diaziquone) ; ジデムニン (didemnin) B ; ジ
 ドキス (didox) ; ジエチルノルスペルミン ; ジヒドロ-5-アザシチジン ; ジヒド
 ロタキソール, 9- ; ジオキサマイシン (dioxamycin) ; ジフェニルスピロム
 スチン ; ドセタキセル ; ドコサノール ; ドラセトロン ; ドキシフルリジン ; ドロロキシフ
 ェン ; ドロナビノール ; デュオカルマイシン SA ; エブセレン ; エコムスチン ; エデルフ
 オシン ; エドレコロマブ ; エフロルニチン ; エレメン (elemene) ; エミテフル (emitefur) ;
 エピルピシン ; エプリステリド ; エストラムスチン類似物質 ; エス
 トロゲンアゴニスト ; エストロゲンアンタゴニスト ; エタニダゾール ; エトボシドホスフ
 ェート ; エキセメスタン ; ファドロゾール ; ファザラビン (fazarabine) ; フェ
 ンレチニド (fenretinide) ; フィルグラスチム ; フィナステリド ; フラボ
 ピリドール ; フレゼラスチン (flezelasitine) ; フルアステロン ; フルダラ
 ビン ; フルオロダウノルニシン (fluorodaunorunicin) ヒドロクロラ
 イド ; ホルフェニメックス (forfenimex) ; フォルメステン ; フォストリエシ
 ン ; フォテムスチン ; ガドリニウムテクキサフィリン ; ガリウムニトレート ; ガロシタビン
 ; ガニレリクス ; ゼラチナーゼ阻害剤 ; ゲムシタビン ; グルタチオン阻害剤 ; ヘプスルフ
 アム (hepsulfam) ; ヘレグリン ; ヘキサメチレンビスアセトアミド ; ヒペリシ
 ン ; イバンドロン酸 ; イダルピシン ; イドキシフェン ; イドラマントン (idraman
 tone) ; イルモホシン (ilmofosine) ; イロマスタト (ilomastat)
 ; イミダゾアクリドン ; イミキモド ; 免疫賦活ペプチド ; インスリン様成長因子-1
 受容体阻害剤 ; インターフェロンアゴニスト ; インターフェロン ; インターロイキン ; イ
 オベングアン (iobenguane) ; ヨードドクソルピシン ; イポメアノール (ipomeanol), 4- ; イ
 ロプラクト (iroplact) ; イルソグラジン ; イソベ
 ンガゾール (isobengazole) ; イソホモハリコンドリン B ; イタセトロン ;
 ジャスプラキノリド (jasplakinolide) ; カハラリド (kahalalide) F ; ラメラリン-N トリアセテート ; ランレオチド ; レイナマイシン ; レノグラ
 スチム ; レンチナンサルフェート ; レプトスタチン ; レトロゾール ; 白血病抑制因子 ; 白
 血球アルファインターフェロン ; ロイプロリド+エストロゲン+プロゲステロン ; ロイプ
 ロレリン ; レバミゾール ; リアロゾール ; 直鎖ポリアミン類似物質 ; 親油性ジサッカライ
 ドペプチド ; 親油性プラチナ化合物 ; リソクリンアミド (lissoclinamide)
) 7 ; ロバプラチン ; ロンブリシン ; ロメトレキソール (lometrexol) ; ロニ
 ダミン ; ロソキサントロン (losoxantrone) ; ロバスタチン ; ロキシソリビン
 (loxoribine) ; ルルトテカン (lurtotecan) ; ルテニウムテクキサ
 フィリン ; リソフィリン ; 溶解ペプチド ; マイタンシン ; マノスタチン A ; マリマス
 タト (marimastat) ; マソプロコル (masoprocol) ; マスピン ; マトリ
 リシン阻害剤 ; マトリクスメタロプロテイナーゼ阻害剤 ; メノガリル ; メルパロン ; メテ
 レリン (meterelein) ; メチオニナーゼ ; メトクロプラミド ; MIF 阻害剤 ; ミ
 フェプリストン ; ミルテフォシン ; ミリモスチム ; 不適正二重鎖 RNA ; ミトグアゾン (mitoguazone) ;
 ミトラクトール ; マイトマイシン類似物質 ; ミトナフィド (mitonafide) ; マイトトキシ
 ン線維芽細胞増殖因子-サボリン ; ミトキサント
 ロン ; モファロテン ; モルグラモスチム ; モノクローナル抗体、ヒト絨毛性ゴナドトロピ
 ン ; モノホスホリル脂質 A + ミオバクテリウム (myobacterium) 細胞壁 sk
 ; モピダモール (mopidamol) ; 多剤耐性遺伝子阻害剤 ; 多発性腫瘍抑制剤 1-
 ベース療法 ; マスタード抗癌剤 ; ミカペルオキシド (mycaperoxide) B ; マ
 イコバクテリア細胞壁抽出物 ; ミリアポロン (myriaporone) ; N-アセチル
 ジナリン ; N-置換ベンザミド ; ナファレリン ; ナグレスチプ (nagrestip) ;
 ナロキソン+ペンタゾシン ; ナパビン (napavin) ; ナフテルピン ; ナルトグラス

10

20

30

40

50

チム；ネダブラチン；ネモルビシン (nemorubicin)；ネリドロニ酸 (neridronic acid)；中性エンドペプチダーゼ；ニルトアミド (nilutamide)；ニサマイシン (nisamycin)；一酸化窒素調節剤；ニトロキシド抗酸化剤；ニトルリン；O6-ベンジルグアニン；オクトレオチド；オキセノン；オリゴヌクレオチド；オナプリストン；オダンセトロン (odansetron)；オندانセトロン；オラシン (oracin)；経口サイトカイン誘導物質；オルマプラチン (ormaplatin)；オサテロン；オキサリプラチン；オキサウノマイシン (oxaunomycin)；パクリタキセル；パクリタキセル類似物質；パクリタキセル誘導体；パラウアミン (palauamine)；パルミトイルリゾキシシン；パミドロニ酸；パナキシトリオール；パノミフェン；パラバクチン (parabactin)；パゼリプチン (pazelliptine)；ペガスパルガーゼ (pegaspargase)；ペルデシン；ペントサンポリサルフェートナトリウム；ペントスタチン；ペントロゾール (pentrozole)；ペルフルブロン (perflubron)；ペルホスファミド (perfosfamide)；ペリリルアルコール (perillyl alcohol)；フェナジノマイシン；フェニルアセテート；ホスファターゼ阻害剤；ピシバニル；ピロカルピンヒドロクロライド；ピラルビシン；ピリトレキシム (piritrexim)；プラセチンA；プラセチンB；プラスミノゲン活性化因子阻害剤；プラチナ錯体；プラチナ化合物；プラチナートリアミン錯体；ポルフィマーナトリウム；ポルフィロマイシン；プレドニゾン；プロピルビス-アクリドン；プロスタグランジンJ2；プロテアソーム阻害剤；プロテインAベース免疫調節剤；プロテインキナーゼC阻害剤；プロテインキナーゼC阻害剤、微藻；プロテインチロシンホスファターゼ阻害剤；プリンヌクレオシドホスホリラーゼ阻害剤；プルプリン；ピラゾロアクリジン；ピリドオキシ化ヘモグロビンポリオキシエチレン共役体；rafアンタゴニスト；ラルチトレキセド；ラモセトロン；rasファルネシルプロテイントランスフェラーゼ阻害剤；ras阻害剤；ras-GAP阻害剤；レテリプチン (retelliptine) デメチル化；レニウムRe186エチドロネート；リゾキシシン；リボザイム；RIIレチンアミド；ログレチミド (rogletimide)；ロヒツキン (rohitukine)；ロムルチド；ロキニメクス (roquinimex)；ルビギノンB1；ルボキシル；サフィンゴル；サイントピン (saintopin)；SarCNU；サルコフィトールA；サルグラモスチム；Sdi1ミメティックス；セムスチン；老化由来阻害剤1；センスオリゴヌクレオチド；情報伝達阻害剤；情報伝達調節剤；単鎖抗原結合タンパク質；シゾフラン；ソブゾキセン；ナトリウムボロカプテート；ナトリウムフェニルアセテート；ソルベロール (solvero1)；ソマトメジン結合プロテイン；ソネルミン；スパルホス酸 (sparfosic acid)；スピカマイシンD；スピロムスチン；スプレノペンチン；スポンジスタチン1；スクアラミン；幹細胞阻害剤；幹細胞分割阻害剤；スチピアミド (stipiamide)；ストロメリシン阻害剤；スルフィノシン (sulfinosine)；超活性血管活性腸管ペプチドアンタゴニスト；スラジスタ (suradista)；スラミン；スワインソニン；合成グリコサミノグリカン；タリムスチン；タモキシフェンメチオジド；タウロムスチン；タザロテン；テコガランナトリウム；テガフル；テルラピリリウム；テロメラゼ阻害剤；テモボルフィン；テモゾロマイド；テニボシド；テトラクロロデカオキシド；テトラゾミン (tetrazomine)；タリブラスチン (thaliblastine)；チオコラリン；トロンボポイエチン；トロンボポイエチンミメティック；チマルファシン (thymalfasin)；チモポイエチン受容体アゴニスト；チモトリナン (thymotrinan)；甲状腺刺激ホルモン；スズエチルエチオプルプリン；チラパザミン；チタノセンビクロライド；トプセンチン (topsentin)；トレミフェン；全能性幹細胞因子；翻訳阻害剤；トレチノイン；トリアセチルウリジン；トリシリピン (triliciribine)；トリメトレキセート；トリプトレリン；トロピセトロン；ツロステリド (turosteride)；チロシンキナーゼ阻害剤；チルホスチン；UBC阻害剤；ウベニメックス；尿生殖洞由来成長阻害因子；ウロキナーゼ受容体ア

10

20

30

40

50

ンタゴニスト；パブレオチド；バリオリンB；ベクター系、赤血球遺伝子療法；ベラレソール（*velaresol*）；ベラミン（*veramine*）；ベルジン（*verdin*）；ベルテポルフィン；ビノレルピン；ビンキサルチン；ビタキシン（*vitaxin*）；ボロゾール；ザノテロン（*zanoterone*）；ゼニプラチン；ジラスコルブ（*zilascolb*）；およびジノスタチンスチマラマーを含む。

【0251】

UIを処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがプロバンテリン、イミプラミン、ヒヨスチアミン、オキシブチニン、およびジシクロミンを含む。

【0252】

潰瘍を処置または防止するための有用な治療剤の例は、制酸剤たとえばアルミニウムヒドロキシド、マグネシウムヒドロキシド、ナトリウムバイカーボネート、およびカルシウムバイカーボネート；スクラフレート（*sucrafate*）；ビスマス化合物たとえばビスマスサブサリチレートおよびビスマスサブシトレート； H_2 アンタゴニストたとえばシメチジン、ラニチジン、ファモチジン、およびニザチジン； H^+ 、 K^+ -ATPase阻害剤たとえばオメプラゾール、イアンソプラゾール（*iansoprazole*）、およびランプラゾール；カルベノキソロン；ミスプロストール（*misprostol*）；および抗生物質たとえばテトラサイクリン、メトロニダゾール、チミダゾール、クラリスロマイシンおよびアモキシシリンを含む。

【0253】

IBDを処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないが抗コリン作用薬；ジフェノキシレート；ロペラミド；脱臭アヘンチンキ；コデイン；広域抗生物質たとえばメトロニダゾール；スルファサラジン；オルサラジン；メサラミン；プレドニゾン；アザチオプリン；メルカプトプリン；およびメトトレキセートを含む。

【0254】

IBSを処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがプロバンテリン；ムスカリン性受容体アンタゴニストたとえばピレンザピン、メクトラミン、イプラトロピウム、チオトロピウム、スコボラミン、メトスコボラミン、ホマトロピン、ホマトロピンメチルブロミド、およびメタンテリン；および抗下痢薬たとえばジフェノキシレートおよびロペラミドを含む。

【0255】

嗜癮障害を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがメタドン、デシプラミン、アマンタジン、フルオキセチン、ブプレノルフィン、アヘン剤アゴニスト、3-フェノキシピリジン、レボメタジルアセテートヒドロクロライド、およびセロトニンアンタゴニストを含む。

【0256】

パーキンソン病およびパーキンソニズムを処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがカルビドパ/レボドパ、ペルゴリド、プロモクリプチン、ロビニロール、プラミペキソール、エンタカボン、トルカボン、セレギリン、アマンタジン、およびトリヘキシフェニジルヒドロクロライドを含む。

【0257】

不安を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがベンゾジアゼピン、たとえばアルプラゾラム、プロチゾラム、クロルジアゼポキシド、クロバザム、クロナゼパム、クロラゼパート、デモキセパム（*demoxepam*）、ジアゼパム、エスタゾラム、フルマゼニル、フルラゼパム、ハラゼパム、ロラゼパム、ミダゾラム、ニトラゼパム、ノルダゼパム、オキサゼパム、プラゼパム、クアゼパム、テマゼパム、およびトリアゾラム；非ベンゾジアゼピン剤、たとえばブスピロン、ジェピロン、イプサピロン、チオスピロン、ゾルピコン、ゾルピデム、およびザレプロン；精神安定剤たとえば、バルビツレートたとえばアモバルビタール、アプロバルビタール、ブタバルビタール、ブタルビタール、メフォバルビタール、メトヘキシタール、ペントバルビタール

10

20

30

40

50

、フェノバルビタール、セコバルビタール、およびチオペンタール；およびプロパンジオールカルバメートたとえば、メプロバメートおよびチバメートを含む。

【0258】

てんかんを処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがカルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、 γ -ビニル GABA、アセタゾラミド、およびフェルバメートを含む。

【0259】

卒中を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないが抗凝血剤たとえばヘパリン、血栓を破壊する薬剤たとえばストレプトキナーゼまたは組織プラスミノゲン活性化因子、膨潤を低下させる薬剤たとえばマニトールまたはコルチコステロイド、およびアセチルサリチル酸を含む。

【0260】

発作を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがカルバマゼピン、エトスクシミド、ガバペンチン、ラモトリジン、フェノバルビタール、フェニトイン、プリミドン、バルプロ酸、トリメタジオン、ベンゾジアゼピン、ガバペンチン、ラモトリジン、 γ -ビニル GABA、アセタゾラミド、およびフェルバメートを含む。

【0261】

掻痒状態を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがナルトレキソン；ナルメフェン；ダナゾール；三環たとえばアミトリプチリン、イミプラミン、およびドクセピン；抗うつ薬たとえば以下に示すもの、メントール；カンファー；フェノール；プラモキシシン；カプサイシン；タール；ステロイド；および抗ヒスタミン剤を含む。

【0262】

精神病を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがフェノチアジンたとえばクロルプロマジンヒドロクロライド、メソリダジンベシレートおよびトリダジン (thoridazine) ヒドロクロライド；チオキサンテンたとえばクロロプロチキセンおよびチオチキセンヒドロクロライド；クロザピン；リスペリドン；オランザピン；クエチアピン；クエチアピンプマレート；ハロペリドール；ハロペリドールデカノエート；ロキサピンスクシネート；モリンドンヒドロクロライド；ピモジド；およびジプラシドンを含む。

【0263】

ハンチントン舞蹈病を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがハロペリドールおよびピモジドを含む。

【0264】

ALSを処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがバクロフェン、神経栄養因子、リルゾール、チザニジン、ベンゾジアゼピンたとえばクロナゼパンおよびダントロレンを含む。

【0265】

認知障害を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないが痴呆を処置または防止するための薬剤たとえばタクリン；ドネペジル；イブuproフェン；抗精神薬たとえばチオリダジンおよびハロペリドール；および抗うつ薬たとえば以下に示すものを含む。

【0266】

片頭痛を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないがスマトリプタン；メチセルギド；エルゴタミン；カフェイン；およびベータブロッカーたとえばプロプラノロール、ベラパミル、およびジバルプロックスを含む。

【0267】

10

20

30

40

50

嘔吐を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないが 5-HT₃ 受容体アンタゴニストたとえばオンダンセトロン、ドラセトロン、グラニセトロン、およびトロピセトロン；ドーパミン受容体アンタゴニストたとえばプロクロラジン、チエチルペラジン、クロルプロマジン、メトクロプラミド、およびドンペリドン；グルココルチコイドたとえばデキサメタゾン；およびベンゾジアゼピンたとえばロラゼパムおよびアルプラゾラムを含む。

【0268】

ジスキネジーを処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないが レセルピン および テトラベナジン を含む。

【0269】

うつ病を処置または防止するための有用な治療剤の例は、これに限定されるわけではないが 三環系抗うつ薬 たとえば アミトリプチリン (amitriptyline)、アモキサピン、ブプロピオン、クロミプラミン、デシプラミン、ドクセピン、イミプラミン、マプロチリン、ネファザドン、ノルトリプチリン、プロトリプチリン、トラゾドン、トリミプラミン、およびベンラファクシン；選択的セロトニン再吸収阻害剤たとえばフルオキセチン、フルボキサミン、パロキセチン、およびセトラリン；モノアミンオキシダーゼ阻害剤たとえばイソカルボキサジド、パーギリン、フェネルジン、およびトラニルシプロミン；および精神刺激薬たとえばデキストロアンフェタミンおよびメチルフェニデートを含む。

【0270】

チアジアゾリルピペラジン化合物および他の治療剤は付加的に、または 1 つの実施形態において相乗的に作用することができる。1 つの実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物は別の治療剤と同時に投与される。1 つの実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量および別の治療剤の有効量を含む組成物を投与することができる。あるいは、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量を含む組成物および別の治療剤の有効量を含む別の組成物を同時に投与することができる。別の実施形態において、別の治療剤の有効量の投与の前または後に、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量が投与される。本実施形態において、チアジアゾリルピペラジン化合物が投与されるのと同時にもう一方の治療剤がその治療効果を発揮するか、またはもう一方の治療剤が投与されるのと同時にチアジアゾリルピペラジン化合物が、疼痛、UI〔疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置または防止するために、その防止または治療効果を発揮する。

【0271】

4. 6. 2 キット

本発明は、チアジアゾリルピペラジン化合物の動物への投与を容易にすることができるキットを含む。

【0272】

本発明の代表的なキットは、チアジアゾリルピペラジン化合物の単位剤形を含む。1 つの実施形態において、剤形は滅菌可能であり、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量および薬学的に許容される担体または賦形剤を含有する容器である。キットはさらに、疼痛、UI、潰瘍、IBD、IBS、嗜癇障害、パーキンソン病、パーキンソニズム、不安、てんかん、卒中、発作、掻痒状態、精神病、認知障害、記憶障害、限定脳機能、ハンチントン舞踏病、ALS、痴呆、網膜症、筋けいれん、片頭痛、嘔吐、ジスキネジー、またはうつ病を処置するためのチアジアゾリルピペラジン化合物の使用を指示するラベルまたは印刷された説明を含むことができる。キットはさらに、別の治療剤の単位剤形、たとえば他の治療剤の有効量を含有する容器を含むことができる。1 つの実施形態において、キットは、チアジアゾリルピペラジン化合物の有効量および別の治療剤の有効量を含有する容器を含む。他の治療剤の例は、これに限定されるわけではないが上に挙げたものを含む

10

20

30

40

50

。

【0273】

本発明のキットはさらに、単位剤形の投与に有用である器具を含むことができる。そのような器具の例は、これに限定されるわけではないが、注射器、ドリップバッグ、パッチ、吸入器、および浣腸バッグを含む。

【0274】

以下の例は、本発明の理解を助けるために述べられ、もちろん本明細書で述べられ、請求される本発明を特に制限するとして解釈されるべきではない。当業者の範囲内である、現在既知であるか後で開発された同等物すべての代用を含む、本発明のそのような変形、および処方の変更または実験上の設計における些少な変更は、本明細書に包含される本発明の範囲内に入るものと見なされる。 10

【0275】

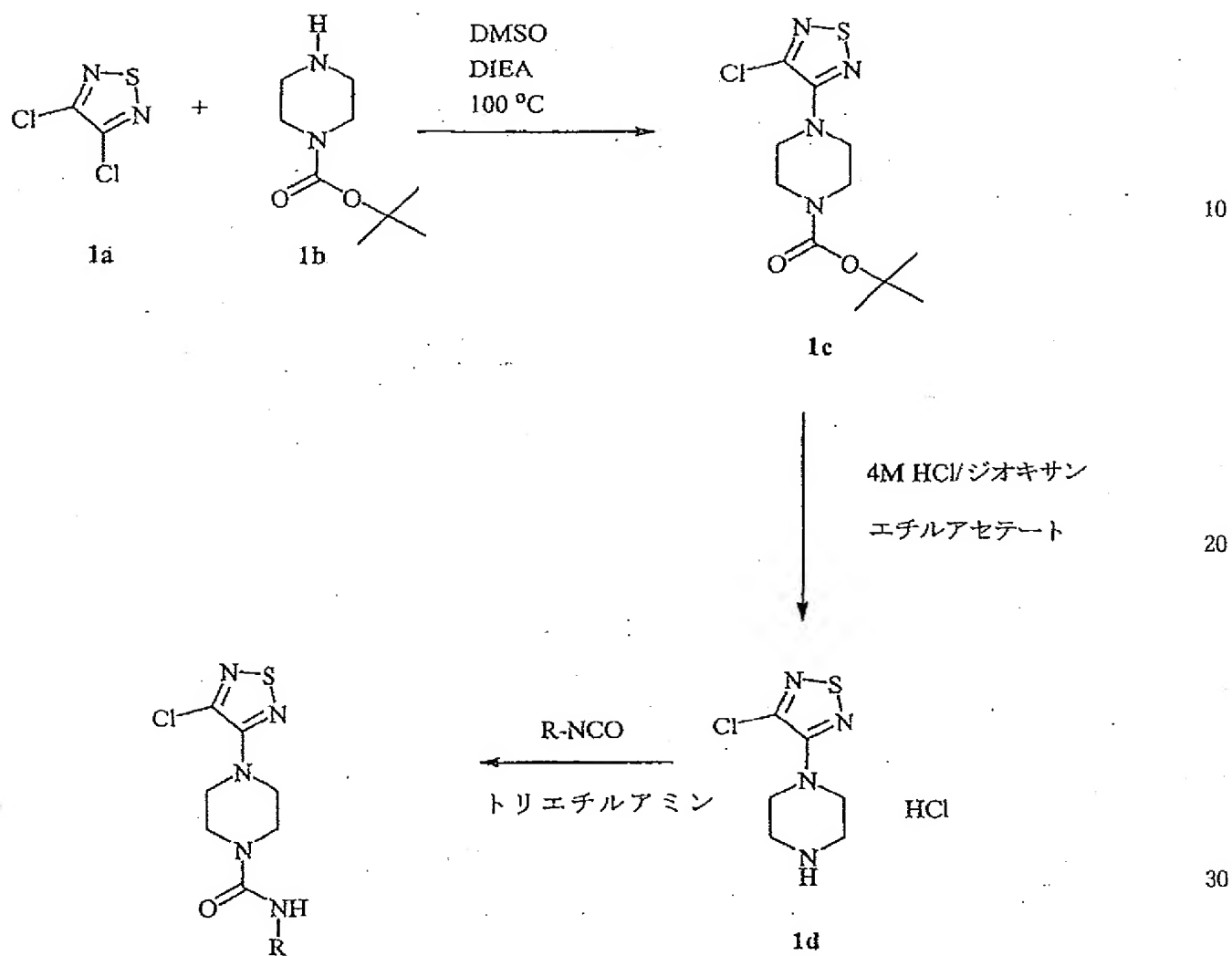
5. 実施例

実施例 1 は、実例となるチアジアゾリルピペラジン化合物の合成に関する。

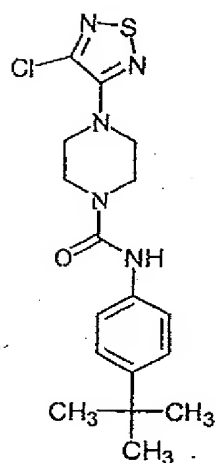
実施例 1：化合物 A A V、A A W、および A B A の合成

【化 2 1】

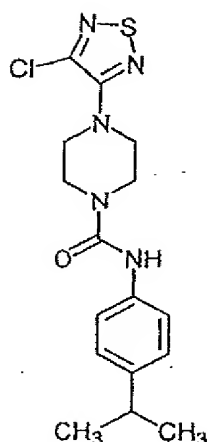
スキーム A



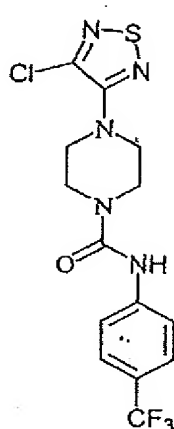
化合物
AAV、AAW、またはABA



ABA



AAV



AAW

10

【0276】

DMSO 4 mLに溶解させた化合物1b (1.2 g、6.45 mmol)にDIEA (1.12 mL、6.45 mmol)を、続いて3,4-ジクロロ-1,2,5-チアゾリルピペラジン1a (500 mg、3.23 mmol)を添加して、生じた反応混合物を100℃にて16時間攪拌した。次に反応混合物を室温に冷却し、水およびエチルアセテートを反応混合物に添加した。次にエチルアセテート相および水相を分離し、水相をエチルアセテートで2回抽出した；エチルアセテート相を合わせた；そしてエチルアセテート相を水で洗浄し、塩水で洗浄し、乾燥させて(ナトリウムサルフェート)、減圧下で濃縮して化合物1cを与え、エチルアセテート/ジクロロメタンを溶出液として用いたシリカゲルクロマトグラフィーによってこれを精製した。エチルアセテート10 mLに溶解させた化合物1c (943 mg、3.1 mmol)に塩酸(4 Mジオキサン溶液、7.7 mL、30.7 mmol)を添加し、生じた溶液を室温で16時間攪拌した。次に溶液を減圧下で濃縮し、生じた残留物にエチルアセテートを添加して、残留水分を共沸蒸留によって除去し、残留エチルアセテートは減圧下で除去して、1dのヒドロクロライド塩を与え、これをジエチルエーテルと共に攪拌し、次に濾過した。

20

30

【0277】

以下の手順を用いて、化合物ABA、AAV、およびAAWを1dのヒドロクロライド塩から調製した：

化合物AAB：無水ジクロロメタン中の1dのヒドロクロライド塩(154 mg、0.64 mmol)にTEA(0.089 mL、0.64 mmol)、続いて4-tert-ブチルフェニルイソシアネート(112 mg、0.64 mmol)を添加し、生じた反応混合物を2時間攪拌し、その後、減圧下で溶媒を除去して粗ABAを与え、エチルアセテート/ジクロロメタンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィーによってこれを精製した。

40

【0278】

化合物ABAの同一性は¹H NMRによって確認した。¹H NMR(400 MHz, CDCl₃)：δ 1.29 (s, 9H), 3.51–3.54 (m, 4H), 3.66–3.68 (m, 4H), 6.36 (bs, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.27 (d, 2H)。

【0279】

化合物AAV：無水DCM中の1dのヒドロクロライド塩(154 mg、0.64 mmol)にTEA(0.089 mL、0.64 mmol)、続いて4-イソプロピルフェニルイソシアネート(103 mg、0.64 mmol)を添加し、生じた反応混合物を2時間攪拌し、その後、減圧下で溶媒を除去して粗AAVを与え、エチルアセテート/ジクロ

50

ロメタンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィーによってこれを精製した。

【0280】

化合物AAVの同一性は¹H NMRによって確認した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 1.23 (d, 6H), 2.84–2.90 (m, 1H), 3.53–3.55 (m, 4H), 3.65–3.67 (m, 4H), 6.31 (bs, 1H), 7.16 (d, 2H), 7.27 (d, 2H)。

【0281】

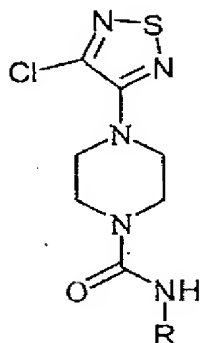
化合物AAW：無水DCM中の1dのヒドロクロライド塩 (154 mg、0.64 mmol) に TEA (0.089 mL、0.64 mmol)、続いて4-トリフルオロメチルフェニルイソシアネート (120 mg、0.64 mmol) を添加し、生じた反応混合物を2時間攪拌し、その後、減圧下で溶媒を除去して粗AAWを与え、エチルアセテート/ジクロロメタンを溶出液として使用してシリカゲルクロマトグラフィーによってこれを精製した。

【0282】

化合物AAWの同一性は¹H NMRによって確認した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) : δ 3.55–3.57 (m, 4H), 3.71–3.73 (m, 4H), 6.41 (bs, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.52 (d, 2H)。

一般式：

【化22】



のチアジアゾリルピペラジン化合物 (式中、Rは4-メトキシフェニル、4-トリフルオロメトキシフェニル、4-メチルフェニル、または4-クロロフェニルである) は、4-tert-ブチルフェニルイソシアネートが4-メトキシフェニルイソシアネート、4-トリフルオロメトキシフェニルイソシアネート、4-メチルフェニルイソシアネート、または4-クロロフェニルイソシアネートそれぞれの当量と置換されることを除いて、化合物ABAを調製するために使用された実施例1で上述した手順に従って生成される。

【0283】

実施例2：チアジアゾリルピペラジン化合物のヒトVR1受容体への結合

VR1拮抗作用は疼痛の防止と関連付けられてきた (たとえばR. Wrigglesworth and C. Walpole, 「Capsaicin-like Agonists,」 *Drugs of the Future*, 23(5), pp.531–538(1998); S. Bevan P. McIntyre, 「Vanilloid Receptors: Pivotal Molecules in Nociception,」 *Current Opinions in CPNS Investigational Drugs*, vol.2, no.2, pp.178–185(2000)およびA. Szallasi and P. Blumberg, 「Vanilloid(Capsaicin) Receptors and Mechanism,」 *Pharmacology Reviews*, vol.51, no.2, pp.159–211(1999)を参照)。

【0284】

VR1を阻害できる化合物をアッセイする方法、たとえばDuckworthらへの米国特許第6,239,267号; McIntyreらへの米国特許第6,406,908号; Juliusらへの米国特許第6,335,180号に開示された方法は、当業者に周知である。

10

20

30

40

50

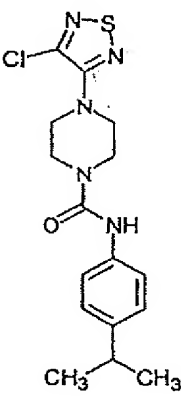
【0285】

通例、チアジアゾリルピペラジン化合物は、25 μ M未満である；1つの実施形態において1,000 nM未満；および別の実施形態において500 nM未満であるカプサイシン誘発活性化の阻害のIC₅₀値、または10 μ M未満である；1つの実施形態において1,000 nM未満；および別の実施形態において500 nM未満であるpH誘発不活性化の阻害のIC₅₀値を持つ。

【0286】

以下のチアジアゾリルピペラジン化合物は、以下に示すようにVR1のカプサイシン誘発活性化およびpH誘発活性化を阻害する：

【表3】

化合物	カプサイシン誘発 活性化阻害 IC ₅₀ (nM) Mean IC ₅₀ \pm SEC ^a (n) ^b	pH誘発活性化 阻害 IC ₅₀ (nM) Mean IC ₅₀ \pm SEC ^a (n) ^b
 AAV	374.4 \pm 233.4 (7)	668.3 \pm 265.1 (3)

^a SEM = 標準偏差

^b n = 実験の回数

【0287】

5.3. 実施例3：チアジアゾリルピペラジン化合物のmGluR5への結合

以下の星状細胞アッセイは、チアジアゾリルピペラジン化合物がmGluR5に結合して、その活性を調節することを証明するために使用できる。

【0288】

細胞培養：一次グリア培養物は、スプラークードリー18日胎児の皮質から調製する。皮質を切開し、次に粉砕によって分離する。生じた細胞ホモジェネートは、25 mM HEPESで緩衝し、15%ウシ胎児血清（「FCS」、ネブラスカ州オマハのHyclone Laboratories Incより市販）を添加したダルベッコ変法イーグル培地（「DMEM」、pH 7.4）中の、ポリ-D-オリジンプレコーティングT175 フラスコ（BIOCOAT、ニュージャージー州フランクリンレイクスのBecton Dickinson and Company Inc.より市販）にプレーティングして、37℃および5%CO₂にてインキュベートする。24時間後、FCS添加を10%に低下させる。第6日目に、フラスコ側面を強く叩いてオリゴデンドロサイトおよびマイクログリアを除去する。この精製ステップの翌日、96ポリ-D-オリジンプレコーティングT175フラスコ（BIOCOAT）にDMEMおよび10%FCS中に65,000細胞/ウェルの濃度でサブプレーティングすることによって、二次星状細胞培養物を確立する。24時間後、星状細胞を無血清培地で洗浄し、次にグルタメートを含まず、0.5% FCS、20 mM HEPES、10 ng/mL表皮成長因子（「EGF」）、1 m

Mナトリウムピルベート、および1 X ペニシリン/ストレプトマイシンを添加したDME M中でpH 7. 5、37℃および5%CO₂にて3~5日間培養する。手順は、S. Millerら., J. Neuroscience 15(9):6103-6109(1995)によって説明されているように、星状細胞によるmGluR5受容体の発現を可能にする。

【0289】

アッセイプロトコル：EGFによる3~5日のインキュベーションの後、星状細胞はpH 7. 4の127mM NaCl、5mM KCl、2mM MgCl₂、700mM NaH₂PO₄、2mM CaCl₂、5mM NaHCO₃、8mM HEPES、10mMグルコース（「アッセイ緩衝液」）で洗浄し、Fluo-4（3mM最終）を含有するアッセイ緩衝液0. 1mLを用いて色素Fluo-4（オレゴン州ユージーンのMolecular Probes Inc. から市販）を負荷する。色素負荷の90分後、次に細胞をアッセイ緩衝液0. 2mLで2回洗浄し、アッセイ緩衝液0. 1mL中で最懸濁させる。次に、グルタメートの存在下、およびアンタゴニストの存在下または非存在下でのカルシウム動員流量の評価のために、星状細胞を含有するプレートに蛍光イメージングプレートリーダー（カリフォルニア州サニーベールのMolecular Devices Corporationから市販）に移動させる。ベースラインを確立するために蛍光を15秒間監視した後に、アッセイ緩衝液で希釈したチアジアゾリルピペラジン化合物の各種濃度を含有するDMSO溶液（競合曲線用の4 X希釈物0. 05mL）を細胞プレートに添加し、蛍光を2分間監視する。次に、各ウェルで10mMの最終グルタメート濃度を与えるために、4 Xグルタメート溶液（アゴニスト）0. 05mLを各ウェルに添加する。次にアゴニスト添加後に、プレート蛍光をさらに60秒監視する。アッセイでの最終DMSO濃度は1. 0%である。各実験において、蛍光は時間の関数として監視され、データはMicrosoft ExcelおよびGraphPad Prismを用いて解析する。IC50値を決定するために、非線形回帰を用いて用量反応曲線を適合させる。各実験において、各データ点は2回決定する。結果は、チアジアゾリルピペラジン化合物がmGluR5に結合し、mGluR5の活性を調節することを証明している。

10

20

【0290】

以下のCHOアッセイは、チアジアゾリルピペラジン化合物がmGluR5に結合して、その活性を調節することを証明するために使用できる。

【0291】

グルタミン、10% FBS、1% Pen/Strep、および500μg/ml Geneticinを添加したダルベッコ変法イーグル培地（DMEM、pH 7. 4）中で一晚インキュベーションするために、40, 000 CHO-ラットmGluR5細胞/ウェルを96ウェルプレート（Costar 3409、ブラック、透明底、96ウェル、組織培養処理）にプレATINGする。CHO-ラットGluR5細胞をOpti mem培地で洗浄および処置し、細胞を負荷する前に1~4時間インキュベートする。次に細胞プレートは負荷緩衝液（127mM NaCl、5mM KCl、2mM MgCl₂、700μM NaH₂PO₄、2mM CaCl₂、5mM NaHCO₃、8mM Hepes、および10mMグルコース、pH 7. 4）で洗浄し、次に負荷緩衝液0. 1mL中で3μM Fluo-4（オレゴン州ユージーンのMolecular Probes Inc. から市販）によってインキュベートする。色素負荷の90分後、次に細胞を負荷緩衝液0. 2mLで2回洗浄し、負荷緩衝液0. 1mL中で最懸濁させる。次に、グルタメートの存在下、および試験化合物の存在下または非存在下でのカルシウム動員流量の評価のために、CHO-ラットmGluR5細胞を含有するプレートに蛍光イメージングプレートリーダー（FLIPR）（カリフォルニア州サニーベールのMolecular Devices Corporationから市販）に移動させる。ベースラインを確立するために蛍光を15秒間監視した後に、負荷緩衝液で希釈した試験化合物の各種濃度を含有するDMSO溶液（競合曲線用の4 X希釈物0. 05mL）を細胞プレートに添加し、蛍光を2分間監視する。次に各ウェルで10μMの最終グルタメート濃度を与えるために、4 Xグルタメート溶液（アゴニスト）0. 05mLを各ウェルに添加する。次に、ア

30

40

50

ゴニストの添加後、プレート蛍光をさらに60秒監視する。アッセイでの最終DMSO濃度は1.0%である。各実験において、蛍光は時間の関数として監視され、データはMicrosoft ExcelおよびGraphPad Prismを用いて解析する。IC₅₀値を決定するために、非線形回帰を用いて用量反応曲線を適合させる。各実験において、各データ点は2回決定する。

【0292】

5. 4. 実施例4：疼痛の防止または処置に関するin vivoアッセイ

試験動物：各実験は、実験開始時に体重200～260gのラットを使用する。ラットは群育され、餌が投与の16時間前に除去されるチアジアゾリルピペラジン化合物の経口投与前を除いて、餌および水に常時、自由に接触できる。対照グループは、チアジアゾリルピペラジン化合物を用いて処置されたラットとの比較として作用する。対照グループは、チアジアゾリルピペラジン化合物の代わりに担体を投与される。対照グループに投与される担体の量は、試験グループに投与される担体およびチアジアゾリルピペラジン化合物の量と同じである。

10

【0293】

急性疼痛：急性疼痛の処置および防止に対するチアジアゾリルピペラジン化合物の作用を評価するために、ラットテールフリック試験を使用できる。ラットを綿袋に入れ、テールフリック装置（イタリアのUgo Basileから市販されているModel 7360）を用いて、尾の先端から3cmの箇所を放射熱の集束ビームに暴露させる。テールフリック潜時は、熱刺激の開始と尾の触れとの間隔として定義される。15秒以内に反応しない動物はテールフリック装置から除去し、退薬潜時15秒を与えた。テールフリック潜時は（予備処置）の直前およびチアジアゾリルピペラジン化合物投与の1、3、および6時間後に測定した。データは、テールフリック潜時として表現され、最大可能効果のパーセンテージ（%MPE）すなわち15秒は、以下のように計算される：

20

$$\%MPE = [(投与後潜時) - (投与前潜時)] / (15秒 - 投与前潜時) \times 100\%$$

【0294】

ラットのテールフリック試験は、F. E. D'Amourら., 「A Method for Determining Loss of Pain Sensation,」 J. Pharmacol. Exp. Ther. 72:74-79(1941)で述べられている。結果は、チアジアゾリルピペラジン化合物が急性疼痛の処置または防止に有用であることを証明する。

30

【0295】

急性疼痛は、以下で述べるように足引っ込み閾値（paw withdrawal threshold (PWT)）を決定することによって、有害機械刺激に対する動物の反応を測定することによっても評価できる。

【0296】

炎症性疼痛：炎症性疼痛の処置または防止に対するチアジアゾリルピペラジン化合物の作用を評価するために、炎症性疼痛の完全フロインドアジュバント（FCA）モデルを使用する。ラット後足のFCA誘発炎症は、持続性炎症性機械的痛覚過敏の発生に関連付けられ、臨床的に有用な鎮痛薬の抗痛覚過敏作用の信頼できる予測を提供する（L. Barthoら., 「Involvement of Capsaicin-sensitive Neurones in Hyperalgesia and Enhanced Opioid Antinociception in Inflammation,」 Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 342:666-670(1990)）。各動物の左後足に、100% FCA 50 μLの足底内注射を投与する。注射24時間後に、以下に述べるようにPWTを決定することによって、有害機械的刺激に対する反応について動物を評価する。次にラットは、チアジアゾリルピペラジン化合物1、3、10または30 mg/kg、インドメタシン30 mg/kgまたは担体のどちらかの単回注射を投与する。次に投与2、4、6および24時間後に、有害機械的刺激に対する反応を判定する。

40

各動物の痛覚過敏の反転パーセントは次のように定義される：

$$\%反転 = [(投与後PWT) - (投与前PWT)] / (ベースライン - 投与前PWT) \times 100\%$$

50

【0297】

結果は、チアジアゾリルピペラジン化合物が炎症性疼痛の処置または防止に有用であることを証明する。

【0298】

神経性疼痛：神経性疼痛の処置および防止に対するチアジアゾリルピペラジン化合物の作用を評価するために、S e l t z e rモデルまたはC h u n gモデルを使用できる。

【0299】

S e l t z e rモデルにおいて、ラットに神経性痛覚過敏を生成するために、神経性疼痛の坐骨神経部分結紮モデルを使用する（Z. S e l t z e rら., 「A Novel Behavioral Model of Neuropathic Pain Disorders Produced in Rats by Partial Sciatic Nerve Injury,」 Pain 43:205-218(1990)）。左坐骨神経の部分結紮はエンフルレン/O₂吸入麻酔下で実施する。麻酔の導入後、ラットの左大腿部を剃毛し、小切開を通じて坐骨神経を高大腿レベルに露出させて、後二頭筋半腱様神経が総坐骨神経から分岐する箇所に対してすぐ末梢側の転子付近の部位にて周囲の結合組織を注意して除去する。7-0絹縫合糸を3/8湾曲、改良カッティング小型針によって神経内に挿入し、神経の厚さの腹側1/3～1/2が結紮によって保持されるように、強く結紮する。創傷は単筋縫合（7-0絹）およびM i c h e l l eクリップによって閉じる。手術後、創傷部分は抗生剤パウダーを振りかける。偽処置ラットは、坐骨神経が処理されないことを除いて、同一の外科的処置を受ける。手術後、動物は秤量して、麻酔から回復するまで温パッドの上に置く。次に、挙動試験が開始するまで、動物を飼育ケージに戻す。動物は、薬剤投与直前および薬剤投与の1、3、および6時間後に動物の左後足および右後足の両方で、以下に述べるようにPWTを判定することによって、有害機械的刺激に対する反応について評価する。神経性痛覚過敏の反転パーセンテージは以下のように定義される：

%反転 = $100 - [(右投与前PWT - 左投与後PWT) / (右投与前PWT - 左投与前PWT)] \times 100\%$

【0300】

C h u n gモデルにおいて、神経性疼痛の脊椎神経結紮モデルを用いて、ラットに機械的痛覚過敏、熱的痛覚過敏および触覚異痛を生じさせる。手術は、エンフルレン/O₂吸入麻酔下で実施する。麻酔導入後、3cmの切開を作成し、左の傍脊椎筋をL4-S2レベルで棘突起から分離した。L4-L6脊髄神経を目視識別するために、L6横突起を小型ロングジュール対を用いて注意深く除去する。左L5（またはL5およびL6）脊髄神経を単離し、絹糸で強く結紮する。完全止血が確認され、創傷を非吸収性縫合糸、たとえばナイロン縫合糸またはステンレス鋼ステーブルを使用して縫合する。偽処置ラットは、脊髄神経が処理されないことを除いて、同一の外科的処置を受ける。手術後、動物を秤量し、生理的食塩水またはラクテートリンゲルの皮下（s. c.）注射を投与し、創傷部分に抗生物質パウダーを振りかけ、麻酔から回復するまで温パッドの上で管理した。次に、挙動試験が開始するまで、動物を飼育ケージに戻す。動物は、チアジアゾリルピペラジン化合物の投与直前および薬剤投与の1、3、および5時間後に動物の左後足および右後足の両方で、以下に述べるようにPWTを判定することによって、有害機械的刺激に対する反応について評価する。動物は、以下に述べるように有害な熱刺激に対する反応および触覚異痛についても評価することができる。神経性疼痛のC h u n gモデルは、S. H. K i m, 「An Experimental Model for Peripheral Neuropathy Produced by Segmental Spinal Nerve Ligation in the Rat,」 Pain 50(3):355-363(1992)に述べられている。結果は、チアジアゾリルピペラジン化合物が神経性疼痛の処置または防止に有用であることを証明する。

【0301】

機械的痛覚過敏の評価としての機械的刺激に対する反応：足圧力アッセイを用いて機械的痛覚過敏を評価することができる。このアッセイでは、有害機械的刺激に対する後足引っ込み閾値（paw withdrawal thresholds (PWT)）を、C. S t e i n, 「Unilateral Inflammation of the Hindpaw in Rats as a Model of P

rolonged Noxious Stimulation: Alterations in Behavior and Nociceptive Thresholds,」Pharmacology Biochemistry and Behavior 31:451-455(1988)に述べられているように、痛覚計 (Model 7200、イタリアのUgo Basileから市販) を用いて決定する。後足に印加できる最大重量は250gに設定し、終点は足の完全な引っ込みとして解釈した。PWTは各時点にて各ラットについて1回決定し、影響を受けた(同側の)足のみ試験する。

【0302】

熱的痛覚過敏の評価としての熱的刺激に対する反応：足底試験を用いて、熱的痛覚過敏を評価することができる。この試験では、有害熱的刺激に対する後足引っ込み潜時を、K. Hargreavesら, 「A New and Sensitive Method for Measuring Thermal Nociception in Cutaneous Hyperalgesia,」Pain 32(1):77-88(1988)に述べられている技法に従って、足底試験装置(イタリアのUgo Basileから市販)を用いて決定する。組織損傷を回避するために最大暴露時間は32秒に設定し、熱源からの有向足引っ込みを終点として解釈する。各時点で3回の潜時を決定し、平均する。影響を受けた(同側の)足のみ試験を行う。

【0303】

痛覚異痛の評価：触覚異痛を評価するために、ラットをワイヤメッシュ床を備えた透明なプレキシガラス製コンパートメントに入れて、少なくとも15分の期間慣らさせる。慣らしの後、von Freyモノフィラメントを各ラットの左(手術)足の足底表面に提示する。一連のvon Freyモノフィラメントは、拡大する直径の6本のモノフィラメントより成り、直径が最小のファイバーが最初に提示される。各フィラメントを用いて5回の試行を実施し、各試行間に約2分の間隔を置く。各提示は、4～8秒の期間、または侵害引っ込み挙動が観察されるまで続く。尻込み、足引っ込みまたは足舂めは、侵害挙動反応として見なす。

【0304】

5. 5. 実施例5：不安の防止または処置に関するin vivoアッセイ

高架式十字迷路試験またはショック棒埋没(shock-probe burying)試験を用いて、ラットまたはマウスにおけるチアジアゾリルピペラジン化合物の抗不安活性を評価することができる。

【0305】

高架式十字迷路試験：高架式十字迷路は、2本が開き、2本が閉じた4本のアームを持つプラットフォームより成る(50x10x50cm、開ループによって包囲)。ラット(またはマウス)を、閉アームの片方に向けて4本のアームの交差点であるプラットフォームの中央に置く。試験期間中の開アーム対閉アームで費やした時間および開アームへの入場回数を記録する。この試験は薬剤投与前、および薬剤投与後に再度実施する。試験結果は、開アームで費やした平均時間および開アームへの入場の平均回数として表す。既知の抗不安剤は、開アームで費やす時間および開アーム入場の回数をどちらも増加させる。高架式十字迷路試験は、D. Treit, 「Animal Models for the Study of Anti-anxiety Agents: A Review,」Neuroscience & Biobehavioral Reviews 9(2):203-222(1985)に述べられている。

【0306】

ショック棒埋没(shock-probe burying)試験：ショック棒埋没(shock-probe burying)試験では、試験装置は、一端に小穴のある約5cmの床材(臭気吸収性猫用リター)で均等に覆われ、寸法40x30x40cmのプレキシガラス製ボックスより成り、その小穴を通じてショック棒(長さ6.5cmおよび直径0.5cm)を挿入する。プレキシガラス製ショック棒は、電流が与えられる2本の銅ワイヤによってらせん状に包囲されている。電流は2mAに設定する。ラットは、箱にショック棒を付けずに、4連続日、30分間、試験装置に慣らす。試験日には、薬剤投与後にラットを試験チャンパの一角に置く。ラットが鼻や前足で触るまで棒は通電せず、触った時点でラットは短期の2mAショックを受ける。15分の試験期間はいったんラット

が最初のショックを受けると開始し、棒は残りの試験期間中、通電されたままである。ショックはラットによる埋没挙動により発現する。最初のショックの後、ラットが鼻や前足を用いて床材を棒に向けてまたは棒にかぶせて噴射する（埋没挙動）のに費やした時間を、ラットが棒から受けた接触誘発ショックの回数とともに測定する。既知の抗不安薬は、埋没挙動の量を減少させる。加えて、各ショックに対するラットの反応性指数は、4点スケールで記録する。15分の試験期間中に不動で費やした総時間は、一般活動の指数として使用する。ショック棒埋没（shock-probe burying）試験は、上のD. Treit, 1985に述べられている。結果は、チアジアゾリルピペラジン化合物が不安の処置または防止に有用であることを証明する。

【0307】

10

5. 6. 実施例6：嗜癮障害の防止または処置に関するin vivoアッセイ

条件付け場所嗜好性試験または薬物自己投与試験を用いて、チアジアゾリルピペラジン化合物が既知の乱用薬剤の報酬特性を緩和する機能を評価することができる。

【0308】

条件付け場所嗜好性試験：条件付け場所嗜好性試験用の装置は、プレキシガラス前壁を備えた木製の大型コンパートメント（45 x 45 x 30 cm）2個より成る。これらの2個の大型コンパートメントは、明瞭に区別される。各大型コンパートメントの後ろのドアは、灰色に塗装され、ワイヤメッシュ製の天井を備えた木製の小型ボックス（36 x 18 x 20 cm）に通じている。2個の大型コンパートメントは、濃淡（白対黒）、照度のレベル（白色コンパートメントのプレキシガラスドアは、7 x 7 cmの窓をのぞいて、アルミニウム箔で覆われている）、質感（白色コンパートメントは、直径5 cmの9個の穴が等間隔に配置された厚さ3 cmの床板（40 x 40 cm）を有し、黒色はワイヤメッシュ製の床を有する）、および嗅覚による合図（白色コンパートメントでは生理的食塩水、および黒色コンパートメントでは10%酢酸1 mL）の点で異なる。慣らしおよび試験日には、小型ボックスへのドアを開いたままにして、ラットに両方の大型コンパートメントへの自由な出入りを与える。

20

【0309】

ラットを装置に配置する最初のセッションは、慣らしセッションであり、より小型の灰色コンパートメントへの入口は開けたままにして、ラットに両方の大型コンパートメントへの自由な出入りを与える。慣らしの間、ラットは一般にどちらのコンパートメントにも嗜好性を示さない。慣らしの後、ラットは6回の条件付けセッションを与えられる。ラットは4つの群：担体予備処置+担体（対照群）、2チアジアゾリルピペラジン化合物予備処置+担体、担体予備処置+モルヒネ、2チアジアゾリルピペラジン化合物予備処置+モルヒネに分けられる。各条件付けセッションの間、ラットに薬剤組合せのうちの1つを注射し、1個のコンパートメントに30分間閉じ込められる。翌日、ラットは担体+担体処置を受けて、もう一方の大型コンパートメントに閉じ込められる。各ラットは、3つの薬剤組合せ-コンパートメントおよび3つの担体-コンパートメント対より成る3回の条件付けセッションを受ける。注射および薬剤の順序/コンパートメント対は、群内で平衡にさせる。試験日に、試験前（30分～1時間）にラットにモルヒネまたは担体のどちらかを注射し、ラットを装置に配置して、灰色コンパートメントへのドアを開けたままにして、ラットに装置全体を20分間探索させる。各コンパートメントにて費やした時間を記録する。既知の乱用薬剤は、試験セッション中の薬剤対コンパートメントで費やされた時間を増加させる。チアジアゾリルピペラジン化合物がモルヒネ条件付け場所嗜好性（報酬）の獲得を遮断する場合、チアジアゾリルピペラジン化合物によって予備処置されたラットにおいて各側で費やされた時間に相違はなく、群は両方のコンパートメントにおいて担体+担体を与えられたラットの群と異ならないであろう。データは、各コンパートメントで費やされた時間として解析されるであろう（薬剤組合せ対 対 担体対）。一般に実験は、チアジアゾリルピペラジン化合物の最低3用量を用いて反復する。

30

40

【0310】

薬物自己投与試験：薬物自己投与試験用の装置は、標準の市販オペラント条件付けチャ

50

ンバである。薬剤試験開始前に、ラットを餌報酬のためにレバーを押すように訓練する。安定したレバー押し挙動を獲得した後、薬剤報酬のためのレバー押しの獲得について、ラットを試験する。ラットは、化合物の静脈内投与のために慢性的に留置頸静脈カテーテルをインプラントして、訓練開始前の7日間にわたって回復させる。実験セッションは、5日間にわたって毎日、3時間のセッションで実施する。ラットは、既知の乱用薬物、たとえばモルヒネを自己投与するように訓練する。次にラットに、2個のレバー、「アクティブ」レバーおよび「インアクティブ」レバーを与える。アクティブレバーを押すと、固定速度1 (FR1) スケジュールでの薬物注入（すなわち、1回のレバー押しが注入を与える）が起こり、20秒のタイムアウト期間（レバーの上の灯照明によって表示される）が続く。インアクティブレバーを押すと、賦形剤の注入が起こる。訓練は、モルヒネ注入の総回数が1セッションにつき10%以内に安定するまで続ける。次に訓練したラットを使用して、薬物自己投与に対するチアジアゾリルピペラジン化合物の予備処置の効果を評価する。試験日に、ラットはチアジアゾリルピペラジン化合物または賦形剤によって予備処置し、次に通常通りに薬剤を自己投与させる。チアジアゾリルピペラジン化合物がモルヒネの報酬効果を遮断する場合、チアジアゾリルピペラジン化合物によって予備処置されたラットは、以前の反応速度と比較して、および賦形剤予備処置ラットと比較して、より低い反応速度を示すであろう。データは、試験セッション当たりの薬剤注入の回数の変化として解析される（試験セッション中の注入の回数－訓練セッション中の注入の回数）。結果は、チアジアゾリルピペラジン化合物が嗜癮障害を処置または防止に有用であることを示す。

10

20

【0311】

5. 7. 実施例7: mGluR1拮抗特性を特徴づけるための機能性アッセイ

mGluR1拮抗特性の特徴付けのための機能性アッセイは、当分野で周知である。たとえば以下の手順を使用できる。

【0312】

cDNAがコードするラットmGluR1a受容体をたとえばS. ナカニシ教授（日本、京都）から入手する。Schlaegerら., New Dev. New Appl. Anim. Cell Techn., Proc. ESACT Meet., (1998), 105-112および117-120で述べられている手順を使用して、それをHEK-EbNA細胞内に一過性に形質移入する。Fluo-3AM (0.5 μ M 最終濃度) による37℃における1時間の細胞のインキュベーション、それに続くアッセイ緩衝液（ハンス塩および20mM HEPESを添加したDMEM）による4回の洗浄の後に、mGluR1a形質移入HEK-EbNA細胞に対して $[Ca^{2+}]$ 測定を実施する。 $[Ca^{2+}]$ 測定は、蛍光イメージングプレートリーダー、たとえばカリフォルニア州ラホーヤ (La Jolla) のMolecular Devices CorporationによるFLIPRを用いて実施する。アンタゴニストの有効性を評価するために、アゴニストとして10 μ Mグルタメートを使用する。

30

【0313】

アンタゴニストの濃度上昇は、アゴニストの使用5分前に細胞に適用される。阻害（アンタゴニスト）曲線は、適切なソフトウェア、たとえばマサチューセッツ州ノーサンプトンのMicrocal Software Inc. による反復非線形曲線適合ソフトウェアOriginを用いた、IC₅₀およびHill係数を与える4パラメータロジスティック式と適合する。

40

【0314】

本発明は、発明の2、3の側面の例示であるものとされる実施例で開示した具体的な実施形態によって範囲を制限されるものではなく、機能的に同等であるどの実施形態も本発明の範囲内である。実際に、本明細書で提示および説明したものに加えて本発明の各種の変形が当業者に明らかになり、添付請求項の範囲内に当たる。

【0315】

多数の参考文献が引用されたが、その開示全体は参照して本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internally	Application No
PCT/US	03/06107

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07D417/04 A61K31/496 A61P25/22 A61P25/24 A61P29/00
 //(C07D417/04,241:00,285:00)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00 51999 A (AMERICAN HOME PROD) 8 September 2000 (2000-09-08) Scheme 1 (interm. I, III and IV), schemes 2 and 3 (interm. VIII and IX). The intermediate tert-butyl ester of example 1, interm. I and II of example 4, IV and V of example 7 and X of example 11. abstract; claims 13,14 -----	1-100
A	EP 0 438 230 A (MERCK SHARP & DOHME) 24 July 1991 (1991-07-24) example 96 page 9, line 14 - line 15; claim 6 -----	1-100
A	WO 00 35915 A (NAKAI KAZUO ; TAKE KAZUHIKO (JP); AZAMI HIDENORI (JP); EIKYU YOSHIT) 22 June 2000 (2000-06-22) abstract; claim 1 -----	1-100

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

'E' earlier document but published on or after the international filing date

'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

'Z' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

18 June 2003

Date of mailing of the international search report

27/06/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Papathoma, S

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter-
national application No.
PCT/US 03/06107

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 25-46 and 79-100 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internatl Application No
PCT/US 03/06107

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0051999	A	08-09-2000	AU 3247800 A	21-09-2000
			CA 2361179 A1	08-09-2000
			CN 1349520 T	15-05-2002
			EP 1161424 A1	12-12-2001
			JP 2002538152 A	12-11-2002
			WO 0051999 A1	08-09-2000
EP 0438230	A	24-07-1991	AT 152110 T	15-05-1997
			AU 6944091 A	25-07-1991
			CA 2034189 A1	18-07-1991
			CN 1053429 A	31-07-1991
			CS 9100086 A2	15-09-1991
			DE 69125731 D1	28-05-1997
			DE 69125731 T2	27-11-1997
			EP 0438230 A2	24-07-1991
			FI 910228 A	18-07-1991
			IE 910139 A1	17-07-1991
			JP 6100558 A	12-04-1994
			NO 910187 A	18-07-1991
			PT 96477 A	15-10-1991
WO 0035915	A	22-06-2000	AU 1683700 A	03-07-2000
			BR 9917047 A	30-07-2002
			CA 2354875 A1	22-06-2000
			CN 1334812 T	06-02-2002
			CZ 20012130 A3	17-10-2001
			EP 1140924 A1	10-10-2001
			HU 0203651 A2	28-02-2003
			WO 0035915 A1	22-06-2000
			JP 2002532499 T	02-10-2002
			TR 200101649 T2	22-10-2001

フロントページの続き

(51)Int.Cl.⁷

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 P 9/00	A 6 1 P 9/00	
A 6 1 P 25/04	A 6 1 P 25/04	
A 6 1 P 25/06	A 6 1 P 25/06	
A 6 1 P 25/14	A 6 1 P 25/14	
A 6 1 P 25/16	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/22	A 6 1 P 25/22	
A 6 1 P 25/24	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 25/28	A 6 1 P 25/28	
A 6 1 P 27/02	A 6 1 P 27/02	
A 6 1 P 43/00	A 6 1 P 43/00	1 2 1
C 0 7 D 417/04	C 0 7 D 417/04	

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HU,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,SI,SK,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

(72)発明者 カイル, ドナルド, ジェイ

アメリカ合衆国, ペンシルバニア州 1 8 9 4 0, ニュータウン, ウェザーフィールド ドライブ
2 9

(72)発明者 サン, クン

アメリカ合衆国, ニュージャージー州 0 8 5 4 0, プリンストン 6番, ラングル コート 1
0 8

F ターム(参考) 4C036 AD06 AD21 AD26 AD27 AD30
4C063 AA01 BB01 CC67 DD34 EE01
4C084 AA24 MA02 NA05 ZA011 ZA021 ZA052 ZA081 ZA082 ZA122 ZA161
ZA221 ZA331 ZA361 ZA401 ZA661 ZA681 ZA712 ZA751 ZB211
4C086 AA01 AA02 AA03 BC85 GA07 GA10 GA12 MA02 MA04 NA05
NA14 ZA01 ZA02 ZA05 ZA08 ZA12 ZA16 ZA22 ZA33 ZA36
ZA40 ZA66 ZA68 ZA71 ZB21 ZC75

【要約の続き】

疼痛を処置または防止するための方法が開示される。